



Veränderungen bei ECVAM

Michael Balls im Ruhestand

Ende Juni ist Michael Balls, der erste Leiter von ECVAM, nach 9-jähriger Tätigkeit in den Ruhestand gegangen. Einige Wochen zuvor, vom 4.-6. Juni, fand bei ECVAM ein Statusseminar statt, um ECVAMs Leistungen hinsichtlich seiner wichtigsten Aufgaben zu bewerten und um Prioritäten für die Zukunft zu setzen, vor allem im Zusammenhang mit der Richtlinie 86/609/EEC, der europäischen Chemikalienpolitik und der 7. Änderung der Kosmetikrichtlinie 76/768/EEC. ECVAMs Mitarbeiter, Mitglieder des ESAC und eine Reihe von externen Partnern hielten Vorträge zu einer Reihe von wissenschaftlichen und mehr politischen Themen. Die Vorträge werden Ende 2002 in einem Sonderheft zu *ATLA* veröffentlicht (s.a. Michael Balls: „Alternatives to Animal Experimentation – Yesterday, Today and Tomorrow: Some Thoughts on Leaving ECVAM“ in diesem Heft unter Meinungen und Kommentare).

Thomas Hartung neuer Leiter von ECVAM

Thomas Hartung trat am 1. Oktober 2002 seine Position als Leiter von ECVAM an. Vorher war er an der Universität Konstanz tätig (s.a. ausführliche Nachricht in diesem Heft).

Der ECVAM Bericht zu Alternativmethoden ist nun im Internet

Gegenwärtiger Stand und Zukunftsperspektiven zu Alternativmethoden für die Chemikalienprüfung: Der Bericht wurde von ECVAM und der ECVAM Arbeitsgruppe Chemikalien erstellt und als Sonderheft zu *ATLA* veröffentlicht (Worth and Balls, eds (2002). Alternative (non-

animal) methods for chemicals testing: current status and future prospects. A report prepared by ECVAM and the ECVAM working group in chemicals. (*ATLA 30, Supplement 1*). Er kann jetzt auch in PDF Format von der Internetseite des Instituts für Gesundheit und Verbraucherschutz (*Institute for Health & Consumer Protection; IHCP*) der Gemeinsamen Forschungsstelle heruntergeladen werden: <http://ihcp.jrc.cec.eu.int/Activities/ACTVali/ACTVali.html>

ESAC Stellungnahmen

ECVAMs wissenschaftlicher Beirat (ESAC) hat während der letzten beiden Treffen mehrere Stellungnahmen zur Validität von *in vitro* Methoden zugestimmt. Ein Teil der Stellungnahmen wurde bereits im letzten *ALTEX* Heft veröffentlicht. Drei weitere Stellungnahmen wurden beim 18. Treffen des ESAC (3. Juni 2002 in Ispra, Italien) einstimmig von den 19 anwesenden ESAC Mitgliedern abgegeben und vom damaligen Leiter von ECVAM, Michael Balls, und von Eva Hellsten (*Head of Unit E.2, Environmental Directorate General, European Commission, Brüssel, Belgien*) am 28. Juni 2002 unterzeichnet.

Die Originalstellungnahmen in englischer Sprache entnehmen Sie bitte ECVAM News & Views in *ATLA*.

1 Stellungnahme zur Validität einer serologischen Methode (ELISA) zur Chargenwirksamkeitsprüfung von Rotlaufimpfstoff für Schweine

Die mit dem ELISA im Rahmen der internationalen Validierung von Alternativmethoden zur Chargenwirksamkeitsprüfung von Schweinerotlaufimpfstoffen waren innerhalb sowie zwischen den beteiligten Labors reproduzierbar. Es

zeigte sich, dass der ELISA für die Prüfung von Schweinerotlaufimpfstoffen unterschiedlichster Wirksamkeit, Zusammensetzung und Kombination mit anderen Impfstoffen geeignet ist. Die Übereinstimmung zwischen den mit dem serologischen *in vitro* Test (ELISA) und *in vivo* erhobenen Daten war sehr gut. Mit Hilfe des ELISAs konnte zwischen sehr wirksamen und weniger wirksamen Impfstoffen unterschieden werden. Der Beirat stimmt daher der Schlussfolgerung aus dieser formalen Validierungsstudie zu, welche besagt, dass der ELISA Test eine wissenschaftlich validierte Methode zum Ersatz des Belastungsversuchs bei der Chargenwirksamkeitsprüfung von Schweinerotlaufimpfstoffen ist.

Der Beirat begrüsst, dass der ELISA bereits in den Entwurf der überarbeiteten Monographie zu Schweinerotlaufimpfstoffen des Europäischen Arzneibuchs aufgenommen wurde (Council of Europe, 2002a) und empfiehlt die behördliche Anerkennung der Methode.

Die Mitglieder des ESAC wurden regelmäßig über den Verlauf der vom Paul-Ehrlich-Institut (D-Langen) durchgeführten Studie unterrichtet. Die Stellungnahme stützt sich auf die Auswertung mehrerer Berichte (Roskopf-Streicher et al., 1999; Roskopf-Streicher et al., 2000), insbesondere jedoch auf den Bericht des Management Teams mit den Ergebnissen und der Auswertung der Validierungsstudie (PEI, 1999), die in *Vaccine* veröffentlicht (Roskopf-Streicher et al., 2000) wurde.

Bei der Durchführung dieser Validierungsstudie wurden die allgemeinen Grundsätze, Kriterien und Richtlinien eingehalten, die in den folgenden Veröffentlichungen dargelegt sind: Bericht zum CAAT/ERGATT Workshop (Balls et al., 1990), Bericht zum ECVAM/ER-

GATT Workshop (Balls et al., 1995), Validierungskriterien von ECVAM und ECB (Balls und Karcher, 1995), die ICH Richtlinien (EMA, 1995 a, b) und WHO Richtlinien zur Validierung von analytischen Testmethoden (WHO, 1997) sowie die Empfehlungen des ECVAM/AGAATI Workshops (Hendriksen et al., 1998).

1.1 Allgemeine Informationen zur Validierung des ELISAs zur Chargenwirksamkeitsprüfung von Schweinerotlaufimpfstoffen

A. Die Validierungsstudie wurde vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI, D-Langen) initiiert und durch ein BMBF Projekt (Nummer 0311200) finanziert. Ute Roskopf-Streicher und Sigrid Johannes (PEI) leiteten die Studie, wobei Manfred Hansper (Forschungszentrum Jülich GmbH, D-Jülich) und Jean-Marc Spieser (*European Directorate for the Quality of Medicines*, F-Strasbourg) als Beobachter fungierten. An der Studie nahmen 12 Labors (einschliesslich ECVAM) aus sieben Ländern (Europa, USA) teil. Vertreten waren Impfstoffhersteller und nationale Kontrollbehörden.

B. Schweinerotlauf ist eine bakterielle Infektionskrankheit, die einen grossen wirtschaftlichen Einfluss hat und weltweit vorkommt. Die Impfung ist das Mittel der Wahl zur Vorbeugung gegen Rotlauf. Die Monographie 64 im Europäischen Arzneibuch (*Ph. Eur.*) enthält die Vorschriften zur Qualitätskontrolle von Schweinerotlaufimpfstoffen. Als die Validierungsstudie begann, wurde die Wirksamkeit der Rotlaufimpfstoffe im Belastungsversuch bestimmt, der mit mehreren Verdünnungen des Prüf- und Referenzimpfstoffs durchgeführt wurde. Hierzu wurden pro Charge mindestens 106 Mäuse verbraucht (Council of Europe, 1997), wobei die Rotlaufinfektion bei den z.T. ungeschützten Mäusen zu beträchtlichem Leiden führt. Die aktuelle Rotlaufmonographie schreibt ebenfalls einen Belastungsversuch vor, dieser wird jedoch nur mit einer Verdünnung des jeweiligen Test- bzw. Referenzimpfstoffs in jeweils 10 Mäusen durchgeführt, ausserdem werden 10 Mäuse für die Kontrolle der Belastungsdosis benötigt (Council of Europe, 2001).

C. Zu Beginn der 90er Jahre beschrieben verschiedene Arbeitsgruppen die protektiven Antigene des Rotlaufregens *Erysipelothrix rhusiopathiae*, und das PEI entwickelte einen indirekten ELISA, der ein alkales Extrakt von *E. rhusiopathiae* als Beschichtungsantigen benutzt, um die vor Rotlauf schützenden Antikörper im Serum der immunisierten Mäuse zu bestimmen (Beckmann und Cussler, 1994; Roskopf-Streicher et al., 1998). Zur Titerbestimmung werden die Titrationskurven der Testseren mit einem Referenzserum verglichen. Die erhaltenen Werte stellen die relative Wirksamkeit dar, wobei das Referenzserum den Wert 1 erhält. Impfstoffe, die einen Serumtiter ≥ 1 induzieren bestehen die Wirksamkeitsprüfung, während Impfstoffe, die Werte < 1 induzieren, als minderwertig gelten.

D. 1998 startete das PEI eine Prävalenzstudie mit acht Labors (einschliesslich ECVAM). Die Wirksamkeit von neun kodierten Seren wurde mit dem ELISA bestimmt und mit der Wirksamkeit des Referenzserums verglichen. Die mit dem ELISA erzielten Ergebnisse der verschiedenen Labors stimmten sehr gut überein. Die durchschnittliche Abweichung der Ergebnisse innerhalb der Labors lag bei 15% und zwischen den Labors bei 22%. Der *in vitro/in vivo* Vergleich zeigte, dass es mit den ELISA Ergebnissen möglich ist, die verschiedenen Impfstoffe gemäss ihrer Wirksamkeit in die gleiche Reihenfolge einzuordnen wie mit den *in vivo* Werten aus Chargenprüfungsunterlagen (Roscopf-Streicher et al., 1999). Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde beschlossen, eine Validierungsstudie durchzuführen.

E. Der Plan für die Validierungsstudie wurde mit den 12 teilnehmenden Labors (einschliesslich ECVAM) abgestimmt. Neun kodierte Impfstoffe von verschiedenen Herstellern und mit unterschiedlicher Zusammensetzung und Wirksamkeit wurden an die Teilnehmer verteilt. Mit jedem Impfstoff wurden 10 Mäuse mit 1/10 der Schweinedosis immunisiert. Nach drei Wochen wurden die Tiere entblutet und die Antikörpertiter im jeweiligen

Serum mithilfe des ELISAs bestimmt. ECVAM führte die Impfung nicht durch, sondern erhielt kodierte Seren vom PEI, das diese in einem unabhängigen Versuch herstellte. Die mit dem ELISA in den einzelnen Labors erzielten Ergebnisse ordneten die Impfstoffe gemäss ihrer Wirksamkeit übereinstimmend ein. Die Abweichung der Ergebnisse innerhalb und zwischen den Labors bewegten sich im gleichen Rahmen wie bei der Prävalidierung (Roscopf-Streicher et al., 1999; Roskopf-Streicher et al., 2000).

F. Die Teilnehmer, Organisatoren und Beobachter der Studie folgten aus den Ergebnissen, dass der ELISA eine wissenschaftlich validierte Methode sei, und empfahlen den Behörden ihre Anerkennung.

G. Förderung der behördlichen Anerkennung:

- Um die behördliche Anerkennung zu unterstützen und zu fördern, wurde ein Referenzbeschichtungsantigen im Rahmen des *Biological Standardisation Programme* der EDQM hergestellt. Die *Ph. Eur.* Kommission bestätigte auf ihrer 110. Sitzung (19.-21. Juni 2001) das Antigen als neues europäisches Referenzpräparat (Cussler et al., 2001).

- Anfang 2002 wurde eine neu überarbeitete Rotlaufmonographie in *Pharmeuropa* veröffentlicht, die nun den ELISA als Ersatz für den Belastungsversuch bei der Chargenprüfung enthält (Council of Europe, 2002).

2 Stellungnahme zur Chargenprüfung von Erythropoietin

Artikel 7 (3) der Richtlinie 86/609/EEC besagt: Bieten sich mehrere Versuchungsverfahren an, so ist dasjenige Verfahren auszuwählen, bei dem die geringstmögliche Anzahl von Tieren verwendet wird, bei dem sinnesphysiologisch am wenigsten entwickelte Tiere verwendet werden, die geringsten Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhaften Schäden auftreten und die Wahrscheinlichkeit am grössten ist, dass zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. Unter Berücksichtigung des Kommentars (siehe Hintergrundinformation) der ECVAM *Task Force Quality Control of Hormones and Rela-*

ted Products, der am 16. April 2002 an das Sekretariat der Europäischen Arzneimittelkommission geschickt wurde, und des oben zitierten Artikels 7 (3) weist der Beirat darauf hin, dass die Prüfung mit normozythämischen Mäusen (Methode B im Revisionsvorschlag der *Ph. Eur.* Monographie Nr 1316 (Council of Europe, 2002b) die gewünschte Information liefert und dabei weniger Schmerzen und Leiden verursacht als die Prüfung mit polyzythämischen Mäusen (Methode A). Der Beirat empfiehlt den zuständigen Behörden, diese Tatsache bei der Überarbeitung der Monographie in Betracht zu ziehen.

2.1 Hintergrundinformation zu den beiden Methoden, die z.Zt. vom Europäischen Arzneibuch für die Chargenwirksamkeitsprüfung von *Erythropoietin Concentrated Solution* vorgeschrieben sind (laut Revisionsvorschlag zur Monographie 1316)

Der Revisionsvorschlag zur Monographie 1316 wurde im Januar 2002 in *Pharmeuropa* (Council of Europe, 2002b), dem Forum des Europäischen Arzneibuchs, veröffentlicht. Die Monographie enthält zwei Methoden zur Chargenwirksamkeitsprüfung von *Erythropoietin Concentrated Solution*:

Methode A wird mit polyzythämischen Mäusen durchgeführt. Zur Bestimmung der Aktivität des Präparats wird unter gegebenen Bedingungen gemessen, inwiefern es die Aufnahme von ^{59}Fe in zirkulierende Blutzellen von Mäusen stimuliert, bei denen vor Versuchsbeginn eine Polyzythämie durch reduzierten atmosphärischen Druck induziert wurde.

Methode B wird mit normozythämischen Mäusen durchgeführt. Im Versuch wird gemessen, inwieweit das Präparat die Produktion von Retikulozyten in normozythämischen Mäusen stimuliert.

Bezüglich des Tierschutzes ist Methode A bedenklicher als Methode B, da die Mäuse über 14 Tage in einer Unterdruckkammer gehalten werden, was zu Leiden und Stress führt. Ausserdem dauert der gesamte Versuch drei Wochen, die Methode B nur vier Tage.

Die ECVAM Task Force Quality Control of Hormones hat einen Kommentar

zu diesem Revisionsvorschlag im April 2002 an die Europäische Arzneibuch Kommission geschickt und empfohlen, Methode A aus der Monographie zu streichen.

3 Stellungnahme zur Relevanz des Unschädlichkeitstests im Zieltier (Target Animal Safety Test, TAST) gemäss der Chargenprüfung von Veterinär-impfstoffen

Die Auswertung eines wissenschaftlichen Berichts (ECVAM, 2001) und einer Veröffentlichung (AGAATI, 2002) zur Relevanz des TAST bei der Unschädlichkeitsprüfung von Veterinärimpfstoffen führte zur Schlussfolgerung, den TAST als Routinetest bei der Chargenprüfung zu streichen.

Der Beirat begrüsst die Tatsache, dass der Revisionsentwurf des Europäischen Arzneibuchs zur allgemeinen Monographie Veterinärimpfstoffe nun wie folgt lautet: Für etablierte Impfstoffe kann der Unschädlichkeitstest von der Kontrollbehörde im Interesse des Tierschutzes für die Routineprüfung gestrichen werden, vorausgesetzt dass eine genügende Anzahl von Chargen produziert wurde, welche die Forderungen erfüllten und somit zeigten, dass der Produktionsprozess konsistent ist. Einschneidende Änderungen im Produktionsprozess können jedoch die Wiederaufnahme des TAST in die Routineprüfung nötig machen (Council of Europe, 2001).

Der Beirat empfiehlt daher, die Ergebnisse des TAST für jeden Impfstoff einer retrospektiven und wissenschaftlichen Analyse zu unterziehen, damit, falls genügend Impfstoffchargen die Prüfung in der unmittelbaren Vergangenheit bestanden, der TAST für zukünftig produzierte Chargen dieses Impfstoffs gestrichen werden kann.

Die Mitglieder des ESAC wurden regelmäßig über den Verlauf der Studie unterrichtet. Die Stellungnahme stützt sich auf die Bewertung mehrerer Berichte, insbesondere jedoch auf den Abschlussbericht von AGAATI (*Advisory Group on Alternatives to Animal Testing in Immunobiologicals*), der in *Biologicals* veröffentlicht wird (AGAATI, 2002).

3.1 Allgemeine Informationen zur Studie „Bewertung der Relevanz des TAST“

A. Hintergründe

Während der letzten Jahre wurde die Relevanz des TAST vermehrt in Frage gestellt (van der Kamp, 1994; Roberts und Lucken, 1996; Weisser und Hechler, 1997; Zeegers et al., 1997; Poessnecker und Cussler, 1998; Falcone et al., 1999; Poessnecker, 1999; Bruckner et al., 2000; Cussler et al., 2000; Cussler und Poessnecker, 2000). Die Einführung der GLP (*Good Laboratory Practice*) und GMP (*Good Manufacturing Practice*) Richtlinien in die Impfstoffherstellung hat deren Qualität und Unschädlichkeit entscheidend verbessert. Aufgrund dessen erscheinen einige der vorgeschriebenen Tierversuche zur Reinheits- und Unschädlichkeitsprüfung überflüssig. ECVAM hat diesen Punkt aufgegriffen und 1997 AGAATI damit beauftragt, eine Studie zur Bewertung der Relevanz des TAST bei der Qualitätskontrolle von Veterinärimmunologischen Produkten (*Evaluation of the relevance of the target animal safety test for the quality control of veterinary immunological medicinal products*; Vertrag Nummer: 134 10-97-11F 1 EI ISP NL) durchzuführen.

B. Ziele der Studie

Die Hauptziele der Studie waren: a) festzustellen, welche in Europa geltenden Monographien, Richtlinien und Vorschriften den TAST beinhalten; b) den Zweck des TAST zu analysieren und kritisch zu beleuchten; c) eine retrospektive Analyse von TAST Daten durchzuführen; d) Empfehlungen abzugeben, wie ggf. Monographien, Richtlinien und Vorschriften entsprechend den Ergebnissen der Studie zu ändern sind.

C. Ergebnisse

Der TAST wird von 52 Europäischen Arzneibuchmonographien, drei EU Richtlinien und mehreren der EU Vorschriften für die Chargenprüfung von Veterinärimpfstoffen gefordert. Mindestens zwei Zieltieren wird die zweifache (inaktivierte Impfstoffe) bzw. die 10-fache (Lebendimpfstoffe) empfohlene Dosis verabreicht. Die

Tiere werden über einen bestimmten Zeitraum beobachtet und dürfen in diesem Zeitraum keine anormalen oder systemischen Reaktionen zeigen. Die einzelnen Monographien weisen erhebliche Unterschiede in Bezug auf die vorgeschriebenen Tierzahlen (2 bei Säugetierimpfstoffen, 10 für Fisch- und Geflügelimpfstoffe), die Verabreichung des Impfstoffs und die Beobachtungsdauer auf. Auch hinsichtlich der Tierzahlen bestehen Unterschiede zwischen den Monographien und der EU Vorschriften für Fischimpfstoffe; so fordern die EU Vorschriften die Verwendung von 30 Fischen im Gegensatz zu 10 Fischen in den entsprechenden Monographien. Mithilfe eines Fragebogens sollten von Kontrolllabors (*Official Medicines Controll Laboratories*, OMCLs) und Impfstoffherstellern Daten zum TAST erhoben werden. Sieben von 23 OMCLs und 14 Impfstoffhersteller schickten Daten zurück. So wurden zwischen 1994 und 1997, 11.185 Impfstoffchargen zur Chargenfreigabe bei den sieben OMCLs eingereicht. Davon wurden 670 Chargen an den OMCLs mit dem TAST geprüft, wovon 665 Chargen den TAST im ersten Versuch und 4 nach Wiederholung bestanden, während 1 Charge durchfiel. Insgesamt wurden 82 von diesen Chargen nicht freigegeben, allerdings nur eine Charge aufgrund des nicht bestandenen TAST. Die von den Impfstoffherstellern erbrachten Daten stammten aus den Jahren 1997 bis 1999. In diesem Zeitraum wurden 11.386 Chargen im TAST geprüft, wobei 215 den TAST erst im Wiederholungsversuch bestanden und 7 Chargen durchfielen.

D. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

- Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der TAST als Routinetest nicht mehr relevant ist für die Unschädlichkeitsprüfung von Immunbiologika. Impfstoffchargen werden fast nie aufgrund eines auffälligen TAST zurückgehalten. Der TAST sollte deshalb als Routinetest aus der Chargenprüfung gestrichen werden.
- Für die besonderen Fälle, für die der TAST als notwendig angesehen

wird, z.B. für neue Produkte, für eine bestimmte Zeitspanne nach der Zulassung oder für Produkte, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung besonders auffielen, sollte genau festgelegt werden, wie der Test durchzuführen (Anzahl der Versuchstiere, Dosis) und auszuwerten ist (Kriterien hinsichtlich akzeptierbarer und nicht akzeptierbarer lokaler und systemischer Reaktionen, Versuchswiederholungen).

- Die allgemeine Europäische Arzneimittelbuchmonographie Veterinärimpfstoffe sollte überarbeitet und der TAST als Routinetest gestrichen werden. Für die Fälle, für die ein TAST notwendig erscheint, sollten genaue Richtlinien bezüglich der Testdurchführung und -auswertung gegeben sein.
- Das Komitee für Veterinärmedizinische Produkte (*Committee for Veterinary Medicinal Products*; CVMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (*European Medicines Evaluation Agency*, EMEA, UK-London) sollte die entsprechenden europäischen Richtlinien überarbeiten und den TAST als Routinetest streichen.
- Der TAST sollte sofort aus den Arzneibuchmonographien für die Impfstoffe gestrichen werden, für die bereits genügend Daten vorliegen, die diese Streichung rechtfertigen, z.B. Clostridienimpfstoffe, Schweinerotlaufimpfstoff, Immunsereen.
- Die Expertengruppe 15V der Europäischen Arzneibuchkommission und die Arbeitsgruppe Immunologische Veterinärarzneimittel (*Immunological Veterinary Medicinal Working Party*) des CVMP sollten die Vorschriften für den TAST harmonisieren, so dass die Impfstoffe, für die der TAST noch notwendig ist, entsprechend allgemein gültigen Bedingungen hinsichtlich der Durchführung und Auswertung geprüft werden.
- Die Arbeitsgruppe Arzneiüberwachung (*The Pharmacovigilance Working Party*) des CVMP sollte einen jährlichen Arzneimittelüberwachungsbericht für alle Immunbiologika in der EU vorlegen und

die Ergebnisse mit der IWP diskutieren, damit existierende oder hinzukommende Bedenken hinsichtlich der Unschädlichkeit bestimmter Produkte bzw. Produktklassen entsprechend angesprochen werden können.

- Die Arbeitsgruppe Unschädlichkeit der *Veterinary International Cooperation on Harmonisation* sollte die Harmonisierung des TAST in ihr Arbeitsprogramm aufnehmen.

E. Follow-up

Die allgemeine Europäische Arzneimittelbuchmonographie Veterinärimpfstoffe wird zur Zeit überarbeitet und der Revisionsentwurf wurde bereits in *Pharmeuropa* (Council of Europe, 2001) veröffentlicht. Im Revisionsentwurf ist vorgesehen, dass der TAST entfallen kann, wenn vom Hersteller gezeigt wurde, dass die Produktion konsistent ist. Im Juli 2001 hat ECVAM bereits Kommentare zum Revisionsvorschlag an das Sekretariat der Europäischen Arzneibuchkommission geschickt. Diese basierten auf dem Abschlussbericht der AGAATI Studie.

Literatur zu den Stellungnahmen

- AGAATI (2002). The target animal safety test – Is it still relevant? *Accepted for publication in Biologicals*
- Anon (1986). Council Directive 86/609/EEC of 24 November on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other purposes. *Official Journal of the European Commission L358*, 1-29.
- Balls, M., Blaauboer, B., Brusick, D. et al. (1990). Report and recommendations of the CAAT/ERGATT workshop on the validation of toxicity test procedures. *ATLA* 18, 303-337.
- Balls, M., Blaauboer, B. J., Fentem, J. H. et al. (1995). Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. The report and recommendations of ECVAM workshop 5. *ATLA* 23, 129-147.
- Balls, M. and Karcher, W. (1995). The validation of alternative test methods. *ATLA* 23, 884-886.
- Beckmann, R. und Cussler, K. (1994).

- Wirksamkeitsprüfung von Rotlaufimpfstoffen an der Labormaus. ELISA kontra Infektionsversuch. *ALTEX Supplement 1*, 39-45.
- Bruckner, L., Bongers, J., Castle, P. et al. (2000). Three Rs approaches to the production and quality control of avian vaccines. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 41. *ATLA* 28, 241-258.
- Council of Europe (1997). *Swine erysipelas vaccine (inactivated), Monograph No 64*. European Pharmacopoeia, 3rd Edition.
- Council of Europe (2001a). *Swine erysipelas vaccine (inactivated), Monograph No 64*. Supplement 2001 to European Pharmacopoeia, 3rd Edition.
- Council of Europe (2001b). Vaccines for Veterinary Use. *Pharmeuropa* 13, 363-369.
- Council of Europe (2002). PA/PH/Exp. 6/T(01) 17 ANP: Erythropoietin concentrate solution. Revision proposal of Monograph 1316. *Pharmeuropa* 14, 94-99.
- Council of Europe (2002). *Swine erysipelas vaccine (inactivated), Pharmeuropa* 14, 69-70.
- Cussler, K. and Pössnecker, A. (2000). Is there still a need for the target animal safety test beyond 2000? *Pharmeuropa Special Issue, Proceedings Biologicals Beyond 2000*, 343-347.
- Cussler, K., van der Kamp, M. D. O. and Pössnecker, A. (2000). Evaluation of the relevance of the target animal safety test. In M. Balls, A.-M. van Zeller and M. E. Halder (eds), *Progress in the Reduction, Refinement and Replacement of Animal Experimentation* (809-816). Amsterdam: Elsevier Science B.V.
- Cussler, K., Roskopf-Streicher, U., Volkens, P. and Milne, C. (2001). Collaborative study for the establishment of Erysipelas ELISA Coating Antigen European Biological Reference Preparation Batch No 1. *Pharmeuropa Special Issue BIO 2001-1*, 75-88.
- ECVAM (2001). Final report of the study contract No 134 10-97-11 F 1EI ISP NL: *Evaluation of the relevance of the safety test for the quality control of veterinary immunological medicinal products*. 122 pp.
- EMA (1995a). CPMP/ICH/281/95: *Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology*. 9 pp. London: EMA.
- EMA (1995b). CPMP/ICH/381/95: *Note for Guidance on Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology*. 5 pp. London: EMA.
- Falcone, E., Tollis, M. and Conti, G. (1999). Bovine Viral Diarrhea disease associated with a contaminated vaccine. *Vaccine* 18, 387-388.
- Hendriksen, C. F. M., Spieser, J.-M., Akkermans, A. et al. (1998). Validation of alternative methods for the potency testing of vaccines. The report and recommendations of ECVAM Workshop 31. *ATLA* 26, 747-761.
- PEI (1999). *Validation of a serological method for the potency testing of erysipelas vaccines*. Final Report BMBF Research Project No: 0311200. 57 pp. D-Langen: Paul Ehrlich Institute.
- Pössnecker, A. (1999). Investigation into the target animal safety test for the quality control of Leptospira vaccines. *Pharmeuropa Special Issue, BIO 99-2*, 17-24.
- Pössnecker, A. and Cussler, K. (1998). Target animal safety test (Erysipelas Vaccines). *Pharmeuropa, Special Issue, BIO 98-1*, 88-92.
- Roberts, B. and Lucken, R. N. (1996). Reducing the use of the target animal batch safety test for veterinary vaccines. In F. Brown, K. Cussler and C. Hendriksen (eds.), *Replacement, reduction and refinement of animal experiments in the development and control of biological products* (97-102). CH-Basel: S. Karger AG.
- Roskopf-Streicher, U., Johannes, S., Hausleithner, D. et al. (1998). Suitability of an ELISA for the batch potency testing of erysipelas vaccines. *Pharmeuropa Special Issue, BIO 98-1*, 65-70.
- Roskopf-Streicher, U., Johannes, S., Wilhelm, M. et al. (1999). Potency testing of swine erysipelas vaccines by serology – results of a prevalidation study. *ALTEX* 16, 123-128.
- Roskopf-Streicher, U., Johannes, S., Wilhelm, M. and Cussler, K. (2000). Quality control of inactivated erysipelas vaccines: Results of an international collaborative study to establish a new regulatory test. *Vaccine* 19, 1477-1483.
- Van der Kamp, M. (1994). *Ways of Replacing, Reducing and Refining the Use of Animals in the Quality Control of Veterinary Vaccines*. NL-Lelystad: Institute for Animal Science and Health.
- Weisser, K. and Hechler, U. (1997). *Animal welfare aspects in the quality control of immunobiologicals. A critical evaluation of animal tests in pharmacopoeial monographs*. Published by FRAME, Nottingham, UK for ECVAM and the Paul-Ehrlich-Institut.
- WHO (1997). WHO/VSQ/97.02 A WHO guide to good manufacturing practice requirements. *Hoofdstuk 15*. Validation of analytical assays, 65-69.
- Zeegers, J. J. W., de Vries, W. F. and Remie, R. (1997). Reducing the use of animals by abolishment of the safety test as routine batch control test on veterinary vaccines. In L. F. M. van Zutphen and M. Balls (eds.), *Animal Alternatives, Welfare and Ethics* (1003-1005). NL-Amsterdam: Elsevier Science B.V.

Abkürzungen

AGAATI:	Advisory Group on Alternatives to Animal Testing in Immunobiologicals;
CAAT:	Center for Alternatives to Animal Testing, Baltimore, USA;
ECB:	European Chemicals Bureau, Ispra, Italy;
ELISA:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay;
ERGATT:	European Research Group for Alternatives in Toxicity Testing, Utrecht, The Netherlands;

ESAC:	ECVAMs wissenschaftlicher Beirat wurde von der Europäischen Kommission eingerichtet und setzt sich aus Vertretern der EU Mitgliedsstaaten, der Industrie, Wissenschaft, Tierschutzorganisationen und verschiedenen Dienstbereichen der Europäischen Kommission zusammen.
ICH:	International Committee of Harmonisation;
WHO:	World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Nachrichten



Thomas Hartung

EU: Thomas Hartung ist Nachfolger von Michael Balls

„Thomas Hartung trat am 1. Oktober 2002 seine Position als Leiter von ECVAM an.

Vorher war er an der Universität Konstanz tätig.“ Mit dieser nüchternen Nachricht wird im ECVAM Corner über die Nachfolge von Michael Balls berichtet, die doch wohl die wichtigste Meldung in diesem Heft ist. Nach 10-jähriger Tätigkeit für die EU hat sich Michael Balls, ein Jahr vor dem Eintritt ins Pensionsalter, nach England zurückgezogen. Er wollte seinem Nachfolger die Möglichkeit geben, das 6. Rahmenprogramm der EU von Anfang an mitzugestalten.

Thomas Hartung ist *ALTEX*-Lesern nicht unbekannt. Der doppelt promovierte Arzt und Biochemiker machte nach seinem Umzug von Tübingen an die Universität Konstanz eine erstaunliche Karriere bei der Entwicklung von Alternativmethoden. Bereits im *ALTEX*-Heft Nr. 18 vom März 1993 publizierte er zu-

sammen mit seinem Mentor Professor Albrecht Wendel über die „Entwicklung eines Zellkulturmodells für das Organversagen im septischen Schock“. Für diese Arbeit erhielten die Autoren den F.I.S.E.A. Preis 1993.

Auch der nächste Artikel der beiden Autoren (*ALTEX* 12, 1995, 70-75) über „Die Erfassung von Pyrogenen in einem humanen Vollblutmodell“ wurde mit einem Preis ausgezeichnet: Hartung und Wendel erhielten dafür den Doerenkamp-Zbinden-Preis 1996. Vor allem dieser Test hat ungewöhnliche Erfolge erzielt, es ist absehbar, dass demnächst kein einziges Kaninchen weltweit mehr im Pyrogentest verwendet wird, der Test ist bereits unter dem Namen Endosafe®-IPT auf dem Markt (s. *ALTEX* 19, 2002, S. 150).

Grosse Verdienste erwarb sich Hartung auch auf dem Gebiet der Optimierung und Standardisierung von Zellkulturmethoden. Er war wesentlich an der Definition der *Good Cell Culture Practice* beteiligt (in Analogie zur *Good Laboratory Practice* GLP der OECD). Zusam-

men mit Gerhard Gstraunthaler (Universität Innsbruck) und seinem Vorgänger bei ECVAM, Michael Balls, verfasste er 1999 das „*Bologna Statement on Good Cell Culture Practice (GCCP)*“ (*ALTEX* 17, 2000, 38-39) und wird seither nicht müde, die wissenschaftliche Qualität von Alternativmethoden auf einem sehr hohen Niveau einzufordern. Dies waren sicher die besten Voraussetzungen, Michael Balls Nachfolge anzutreten. Thomas Hartung wird seine Vorlesungen in Konstanz weiterhin halten. Der Schreiber dieser Zeilen freut sich bereits darauf, das nächste Seminar über „Alternativen zu Tierversuchen“ an der Universität Konstanz im Sommersemester 2003 zusammen mit dem Direktor von ECVAM abhalten zu können.

Die gesamte *ALTEX*-Redaktion gratuliert und wünscht Thomas Hartung viel Glück bei der sicher nicht einfachen Aufgabe in Ispra. Besonders freuen uns auch die Zeilen, die Michael Balls seinem Nachfolger widmet (s. Meinungen und Kommentare in diesem Heft).

fpg

EU: Sechstes Rahmenprogramm ermöglicht Entwicklung von Alternativmethoden

Nach einer über zweijährigen Verhandlungsphase wurde am 30. September 2002 in Brüssel grünes Licht für das Sechste Rahmenprogramm (RP6) der EU gegeben. Dieser Entscheid stellt sicher, dass wichtige Forschungsinitiativen vor Beendigung des 5. Rahmenprogramms Ende dieses Jahres eingeleitet werden

können. Die Vereinbarung wurde ermöglicht, nachdem ein Kompromiss zur potenziellen Streitfrage der Stammzellenforschung gefunden wurde.

Wichtig aus Sicht des Tierschutzes ist die Tatsache, dass unter dem Themenschwerpunkt „*Integrating and Strengthening the European Research Area*“ im

Bereich „*Life Sciences, Genomics and Biotechnology for Health*“ explizit ein Abschnitt über die Entwicklung von Alternativmethoden zu Tierversuchen zu finden ist, welcher Hinweise zu zukünftigen Projekten in diesem Bereich enthält. Die Forschungsthemen müssen der Direktive 86/609/EEC betreffend dem

Schutz der Versuchstiere Rechnung tragen und müssen in Einklang mit dem Protokoll stehen, welches der „*Treaty of Amsterdam on the welfare requirements of animals*“ beiliegt. Es werden Alternativmethoden bevorzugt, welche das Potenzial zur Validierung haben und Aussicht auf eine breite Anwendung in Industrie und Wirtschaft erkennen lassen.

Das Ziel im Bereich der Genomics, Proteomics und Metabolomics ist, gut entwickelte Zellkulturtechniken und Messtechnologien zu kombinieren, um neue und robuste Testsysteme für das Arzneimittel Screening sowie für die Toxikologie zu entwickeln. Die Forschungsprojekte sollten sich auf zellbasierte toxikologische und pharmakolo-

gische *in vitro* Testmethoden für das Screening toxischer Verbindungen beschränken. Als Ergebnisse werden erwartet: neue Technologien und Methoden für verbesserte Zellkulturtechniken, Ermittlung von toxischen Endpunkten und Markern, Integration von *in vitro* Modellsystemen und Messtechnologien.

SUS

CH: Tier keine Sache

Unter dem Druck von zwei Initiativen hat der Nationalrat am 18. September 2002 eine Gesetzesänderung gutgeheissen, in welcher Tiere nicht länger als Sachen angesehen werden. Was aus menschlicher Sicht seit langem klar ist, konnte nun auch rechtlich festgelegt werden: Tiere sind empfindsame Lebewesen und bedürfen unserer Achtung und unseres Schutzes. Noch vor drei Jahren hatte der Nationalrat eine ähnliche Vorlage verworfen, was in der Bevölkerung einen Proteststurm ausgelöst und zu zwei Volksinitiativen geführt hatte. Folgende Neuerungen werden durch die Gesetzesänderung festgehalten:

- Bei verletzten oder getöteten Tieren kann der Richter neu den gefühlsmässi-

gen Wert des Tieres berücksichtigen, nicht nur dessen Kaufwert

- Heilkosten für verletzte Tiere können als Schaden geltend gemacht werden, selbst wenn sie den Wert des Tieres übersteigen
- Haustierte sind unpfändbar
- Bei einer Scheidung kann der Richter ein Tier jener Partei zusprechen, die besser für dessen Wohl sorgen kann
- Wer ein Haustier findet, muss den Eigentümer oder eine amtliche Stelle über den Fund benachrichtigen
- Haustierte können vom Finder nach Ablauf einer Frist von zwei Monaten in seine Obhut genommen werden, für Nutztiere gilt nach wie vor eine Frist von 5 Jahren

Nachdem der Nationalrat der Gesetzesänderung zugestimmt hat, soll nun die Volksinitiative „Für eine bessere Rechtsstellung der Tiere“ des Schweizer Tierschutzes zurückgezogen werden. Die andere – „Tiere sind keine Sachen!“ des Tierschützers Franz Weber wird aufrecht erhalten. Franz Weber begründet diesen Entscheid damit, dass seine Initiative weiter gehe, als diejenige des Schweizer Tierschutzes, weil sie verlange, dass den Tieren und nicht nur den Menschen Recht gegeben werden müsse. Dies soll unter anderem mit der Einsetzung von Tieranwälten erreicht werden.

SUS

D: Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreise 2002 verliehen

Klaus Cussler vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen (Hessen) und Coenraad F. M. Hendriksen, vom *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu* in Bilthoven/Niederlande erhielten gemeinsam 15.000 € für ihre Arbeit „Reduzierung und Verbesserung von Tierversuchen in der Qualitätskontrolle von Impfstoffen“. Beide Autoren publizierten ihre Ergebnisse mehrfach in *ALTEX*, eine weitere Publikation wird nächstes Jahr zusammen mit David Morton u.a. folgen. Beide

sind auch Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats von *ALTEX*.

Thomas Bartels von der Universität Bern erhielt 11.000 € für seine Arbeit „Extremzüchtung bei Vögeln – morphologische Methoden bei der Beurteilung von Tierschutzaspekten“. Bartels schaltete sich mehrfach bei der Diskussion über Artikel in *ALTEX* ein, wenn es um die Verwendung von bebrüteten Hühnereiern ging und die Frage, ab wann den Hühnerembryonen Schmerz- und Lei-

densfähigkeit zuerkannt werden müssen. Als Koautor publizierte er 1996 im *ALTEX-Supplement* über die Verwendung von Dottersack-Antikörpern.

Den anlässlich des 100. Geburtstags von Felix Wankel ausgeschriebenen und mit 15.000 € dotierten Sonderpreis erhielt Kay Brune vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen für seine langjährigen Aktivitäten für einen konstruktiven Tierschutz. Brune ist seit 1995 Präsident der

Doerenkamp-Zbinden-Stiftung, die zur Zeit eine Professur für Alternativmethoden ausgeschrieben hat (s. *ALTEX* 19, 2, 2002, S. 86) und war Mitherausgeber des *ALTEX-Buchs* 2002.

Die Preisverleihung 2002 fand am Dienstag, den 26. November 2002 in

der Ludwig-Maximilians-Universität München statt. Den Festvortrag hielt Hans Olaf Henkel, Präsident der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz und Vizepräsident des Bundesverbandes der Deutschen Industrie.

ALTEX gratuliert den Preisträgern sehr herzlich und freut sich noch auf viele weitere Jahre konstruktiver Zusammenarbeit.

fpg

D: BMVEL – Ausschreibung eines Forschungspreises zur Förderung von Alternativmethoden

Die rechtlichen Anforderungen zum Schutze der Gesundheit des Verbrauchers erfordern nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft noch immer Tierversuche bei der Entwicklung, Prüfung und Kontrolle von chemischen und pflanzlichen Stoffen, insbesondere im Bereich der Arzneimittel, Lebensmittelzusatzstoffe und Bedarfsgegenstände. Um die Forschung anzuregen, nach Möglichkeiten zur Einschränkung oder zum Ersatz dieser Tierversuche zu suchen, schreibt das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft einen Forschungspreis aus. Der Preis ist mit bis zu 15.000 € dotiert.

Der Preis wird für wissenschaftliche Arbeiten ausgeschrieben, die einen Beitrag insbesondere zur Weiterentwicklung pharmakologisch-toxikologischer Untersuchungsverfahren leisten, wie z.B. zur Bestimmung der akuten, subchronischen und chronischen Toxizität, der erbgutver-

ändernden, tumorerzeugenden, fruchtbarkeits- und fruchtschädigenden Eigenschaften sowie der nutzbringenden Wirkungen. In den Arbeiten soll auch auf den biologischen Aussagewert der Ergebnisse für den Menschen eingegangen werden.

Die Bewerber werden gebeten, nur zur Publikation akzeptierte Arbeiten oder veröffentlichte wissenschaftliche Arbeiten oder wissenschaftliche Publikationen, deren Veröffentlichung nicht länger als zwei Jahre zurückliegt, bis zum 31. März 2003 an das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft -Referat 321- Rochusstraße 1 D-53123 Bonn

in achtfacher Ausfertigung (einschließlich der Anlagen) einzureichen. Später eingehende Bewerbungen werden nicht berücksichtigt. Poster und Zusammen-

fassungen werden nicht akzeptiert. Die Arbeit muss in deutscher oder englischer Sprache abgefasst sein. Bei umfangreicheren Unterlagen wird um eine Zusammenfassung des Inhaltes gebeten. Eine Begründung der Relevanz für den Tierschutz ist beizufügen. Eine Rücksendung der eingereichten Unterlagen erfolgt nicht.

Die Vergabe des Preises erfolgt auf Vorschlag eines unabhängigen Preiskuratoriums. Eine Aufteilung des Preises auf mehrere Preisträger bleibt vorbehalten. Ein Anspruch auf Preisverleihung besteht nicht. Bereits mit einem Tierschutzpreis ausgezeichnete oder zu diesem Zweck eingereichte Unterlagen sind kenntlich zu machen.

Bundesministerium für
Verbraucherschutz,
Ernährung und Landwirtschaft

D: Förderung der *Life-Science*-Industrie durch das BMBF

Die ConsulTech GmbH hat in einer die Jahre 1996-2001 umfassenden Studie die Vergabe der Fördermittel für Forschungs- und Entwicklungsprojekte im Bereich der *Life Sciences* durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) näher untersucht.

Ziel der Studie war es, zu ermitteln, welchen Unternehmen Fördermittel zu-

gesprachen wurden, wohin die Mittel flossen und wie sich diese Mittel zwischen grossen, mittleren und kleinen Unternehmen sowie regional verteilten.

In den Jahren 1996-2001 wurden vom BMBF mit einem Fördervolumen von rund 307 Mio. € 30 Programme aus dem Bereich der Lebenswissenschaften gefördert. Im Bereich Biotechnologie wurde

im benannten Zeitraum das Programm „Ersatzmethoden zum Tierversuch“ mit einem Fördervolumen von 4.7 Mio. € unterstützt. Förderwürdige Projekte in diesem Bereich sollen zu einer deutlichen Reduktion der Tierzahl bzw. zu einer deutlichen Verminderung der Belastung der dabei eingesetzten Tiere beitragen. Zudem sollen die entwickelten

Methoden ein hohes Potenzial zur internationalen wissenschaftlichen Anerkennung haben.

Nutznieser der Fördermittel waren vor allem die grossen und kleinen Industrieunternehmen. Die regionale Verteilung der Fördermittel für *Life Sciences*-

Unternehmen wird in erster Linie durch die Grossunternehmen bestimmt.

Informationen über erfolgreich abgeschlossene Projekte sowie deren mittel- und langfristige Auswirkungen können dem Studienbericht nicht entnommen werden. Nähere Auskünfte zu Projektbe-

schreibungen sowie Stand der Arbeiten auf dem Gebiet der Biotechnologie können unter <http://www.ptj-jahresbericht.de/> abgerufen werden.

Der ausführliche Studienbericht kann bei der ConsulTech GmbH bezogen werden (<http://www.consultech.de>)

SUS

UK: Neu erschienen: *Cell Culture Models of Biological Barriers*

Eine ausführliche Besprechung des im September 2002 erschienenen Buches *Cell Culture Models of Biological Barriers – In-vitro Test System for Drug Absorption and Delivery* folgt in *ALTEX* 1/2003. Hier geben wir den Begleittext des Verlags wieder:

Over the past ten years, a number of sophisticated cell- and tissue-based test models have been introduced to the field of drug absorption and delivery. Compared to *in vivo* trials on animals or humans, cell culture models have a higher throughput capacity and allow greater insight into the mechanisms of drug transport, besides offering ethical

and cost advantages. More importantly, they can be more easily standardised and validated.

A practical guide to contemporary cell culture techniques for drug transport studies at biological absorption barriers, *Cell Culture Models of Biological Barriers*:

- Provides a general introduction to epithelial cell culture systems
- Reviews existing models of epithelial barriers
- Discusses validation and quality control issues
- Includes step-by-step protocols for use at the bench side

- Investigates newly emerging research methods for visualising/quantifying interactions between drugs or drug carrier systems and epithelial cells.

Cell Culture Models of Biological Barriers is an ideal introduction for pharmaceutical scientists who wish to familiarise themselves with current research methods of epithelial cell biology.

Zu bestellen bei:
Taylor and Francis Group
11 New Fetter Lane
UK-London EC4P 4EE
www.tandf.co.uk

L: Anny-Eck-Hieff-Preis 2002 geht an Lisa Wiesmüller und Frank Bootz

Der mit 7.500 € dotierte Anny-Eck-Hieff-Preis 2002 (früher F.I.S.E.A. Preis) geht zu gleichen Teilen an Prof. Dr. Lisa Wiesmüller von der Universitätsfrauenklinik Ulm und an Dr. Frank Bootz vom Institut für Labortierkunde der Universität Zürich.

Lisa Wiesmüller studierte Biologie an der Universität Regensburg und an der *University of Colorado* in Boulder, USA, verfasste ihre Diplom- und Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Biochemie in D-Martinsried und habilitierte schließlich an der Universität Hamburg mit dem Thema „Mechanistische Analysen zur Rolle der Tumorsuppressoren Neurofibromin und p53 bei der Krebsent-

stehung“. Seit April 2001 hat Lisa Wiesmüller eine Professur für Gynäkologische Onkologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm.

Lisa Wiesmüller bewarb sich mit einem Manuskript „Fluoreszenz basierter Test zur Identifizierung von potenziellen Kanzerogenen in menschlichen Zellen“. Diese Arbeit ist ein bedeutender Fortschritt zur tierversuchsfreien Erkennung des karzinogenen, mutagenen und gentoxischen Potenzials von Arzneimitteln, Chemikalien und Lebensmittelzusätzen. Die Prognose ist erlaubt, dass diese oder sehr ähnliche Testaufbauten demnächst den Ames-Test ablösen können. Die Methodik ist dem Ames-Test nämlich

insoweit überlegen, als auch von diesem Test bisher nicht erfasste rekonstituierende DNA-Rearrangements und Gen inaktivierende Ereignisse erfasst werden. Eine Aufnahme der Methodik in ein ECVAM Validierungsprogramm kann erwartet werden.

Der zweite Preisträger, Frank Bootz, studierte Tiermedizin an der FU Berlin und der LMU München, wo er auch promovierte. Nach sechsjähriger Tätigkeit als praktischer Tierarzt wechselte Frank Bootz 1992 an das Institut für Labortierkunde der Universität Zürich und ist dort seit 1999 Leiter des PCR-Forschungs- und Diagnostiklabors.

Die von Frank Bootz vorgestellten Arbeiten zum Ersatz des Maus/Ratte

Antikörper Produktions Tests haben bereits Eingang in die schweizerische Bewilligungspraxis bei Tierversuchen geführt. Es ist anzunehmen, dass dieser Tierversuch in Kürze auch Europa- und

weltweit damit ersetzt werden kann. Die preisgekrönte Arbeit ist *ALTEX*-Lesern gut bekannt, sie erschien dieses Jahr im Supplement 1 (Frank Bootz und Isabella Sieber: Ersatzmethode für den Maus/

Ratte Antikörper Produktions Test. Sensitivitätsvergleich zwischen *in vitro* und *in vivo* Methode).

Die *ALTEX*-Redaktion gratuliert den beiden Preisträgern auf das Herzlichste.

fpg

UK/USA: Monoklonale Antikörper *in vitro*

In zwei Verzeichnissen werden zur Zeit Hersteller von monoklonalen Antikörpern aufgeführt, die ausschließlich *in vitro* hergestellte Antikörper anbieten.

Es sind dies die Liste der FOA (*Focus on Alternatives Group*, UK) und die Liste der ARDF (*Alternatives Research and*

Development Foundation, USA). Erstere enthält überwiegend Hersteller aus Europa, den USA und Kanada, die zweite Liste enthält nur US-Hersteller, vermerkt aber nicht nur, ob ausschließlich *in vitro* produziert wird, sondern auch, ob die Produktion mit serumfreien Medien,

also ohne die Verwendung von fötalem Rinderserum erfolgt.

Beide Listen können über die Homepage von FRAME erreicht werden:

FOA: www.frame.org.uk/foamab.htm und
ARDF: www.frame.org.uk/ardfmab.htm

fpg

USA: 4WC on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences

Vom 11. bis 15. August 2002 fand in New Orleans der *Fourth World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences* statt. 500 Interessierte aus Forschung, Industrie und Tierschutz trafen sich zu einer Bestandesaufnahme im Bereich der Alternativmethoden zu Tierversuchen. Die Teilnehmenden er-

wartete ein vollbepacktes Programm mit Vortrags- und Workshop-Veranstaltungen zu den Themenschwerpunkten: *Replacement and Reduction Alternatives, Refinement and Reduction Alternatives, Policy and Ethics, Education and Information Resources* sowie *Test Development, Validation and Implemen-*

tation. Die Forschungsergebnisse werden in einem umfassenden Tagungsband zusammengetragen werden.

Ein ausführlicher Bericht zum Weltkongress in New Orleans wird in der *ALTEX* Nummer 1/2003 erscheinen.

sus

USA: David Morton erhält den Russel & Burch Award 2002

Anlässlich des *Fourth World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences* in New Orleans hat die *Human Society of the United States* (HSUS) den *Russel & Burch Award* vergeben. Diese mit \$5000 dotierte Auszeichnung wurde am 14. August 2002 Prof. Dr. David Morton für seine Pionierarbeit in der Entwicklung und Förderung von *Refinement* Methoden verliehen.

David Morton, Leiter des *Department of Biomedical Science and Biomedical Ethics* der Universität Birmingham, England und seit den 80er Jahren eine der weltweit führenden Persönlichkeiten im Bereich der *Refinement* Methoden hat in

seiner langjährigen Tätigkeit Wertesysteme zur Abschätzung der Belastung experimenteller Verfahren auf das Wohlbefinden von Versuchstieren entwickelt. Diese Systeme ermöglichen es, einen Versuch abubrechen, bevor bei den Versuchstieren starke Schmerzen, Leiden oder sogar der Tod eintreten.

Der Vizepräsident der HSUS, Martin Stephens, begründete die Entscheidung wie folgt: „Unser Expertengremium war nicht nur von Mortons fachlichen Beiträgen im Bereich der Alternativmethoden, sondern auch von seinem unermüdlichen Einsatz für *Refinement* Methoden als Mittel zur Verbesserung

von Tierschutz und Wissenschaft beeindruckt.“

Der *Russel & Burch Award* wird alle drei Jahre anlässlich des Weltkongresses über Alternativmethoden von der HSUS an Wissenschaftler vergeben, welche herausragende Beiträge zur Förderung von Alternativmethoden in den Bereichen biomedizinische Forschung, Testverfahren oder Hochschulbildung geleistet haben. Der Award wurde nach den Erfindern des 3R Prinzips (*Replacement, Reduction, Refinement*), William M. Russell und Rex L. Burch benannt.

sus

USA: CAAT Anerkennungspreis für Paul Flecknell

Paul Flecknell, einer der bekanntesten Experten auf dem Gebiet des Schmerzmanagements bei Versuchstieren wurde anlässlich des *Fourth World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences* in New Orleans mit dem CAAT Recognition Award für das Jahr 2002 ausgezeichnet.

Mit dem CAAT Award werden Persönlichkeiten geehrt, welche Herausragendes zur Entwicklung von Alternativmethoden oder zum Bereich der *in vitro* Verfahren beigetragen haben. Paul Flecknell, zurzeit Direktor des *Comparative Biology Centre* an der Universität New-

castle wurde aus einer Liste namhafter Kandidaten wegen seines unermüdlichen Einsatzes, den er hinsichtlich der Schmerzidentifizierung und -eliminierung bei Tierexperimenten geleistet hat, ausgewählt. Während 25 Jahren hat er versucht, die Schmerzen der Versuchstiere mittels geeigneterer Schmerz- und Betäubungsmittel zu lindern. An der Preisverleihung äusserte sich der CAAT Direktor Alan M. Goldberg dahingehend, dass die Schmerzbeseitigung eine Voraussetzung für einen menschlichen Umgang mit Versuchstieren darstellt und begründete die Wahl von Paul Flecknell

mit den Worten: „Niemand hätte mehr getan, um die Schmerzen bei den Labor-tieren zu eliminieren.“

Seit 1981 unterstützt CAAT die Entwicklung von Alternativmethoden. Im Jahre 2001 wurde ein *Refinement* Projekt gestartet, welches die Identifizierung, Erfassung und Beseitigung von Schmerzen und Leiden bei Versuchstieren zum Ziel hat.

Weitere Informationen finden Sie auf der Webseite <http://caat.jhsph.edu/about-us/awards/2002rec-awards.htm>.

SUS

USA: Coenraad Hendriksen wird mit dem Doerenkamp-Zbinden Award geehrt

Am 14. August 2002 wurde Coenraad Hendriksen vom *National Institute of Public Health and the Environment* in Bilthoven/Niederlande am *Fourth World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences* in New Orleans mit dem Doerenkamp-Zbinden Award 2002 ausgezeichnet. Dieser mit Fr. 25'000 dotierte Preis wurde Hendriksen für seine herausragende Arbeit in der Erforschung von humanen Endpunkten in Tierversuchen sowie seinem

Beitrag zur Leidensverminderung bei der Vakzine Produktion verliehen. Hendriksen hat sich in den letzten Jahren vor allem im Bereich der biomedizinischen Forschung hervor getan. Zusammen mit Forscherkollegen hat er neue Methoden für die Prüfung von Tetanus- und Diphtherievakzinen entwickelt, welche zu einer starken Leidensverminderung bei den Versuchstieren geführt haben.

Die Doerenkamp-Zbinden Stiftung vergibt diese Auszeichnung alljährlich an

Forscher, welche einen Beitrag zum Ersatz von Tierversuchen durch *in vitro* Methoden geleistet oder Techniken, Instrumente oder Arzneimittel entwickelt haben, welche geeignet sind, das Leiden der Versuchstiere zu reduzieren. Innerhalb Europas kann der Doerenkamp-Zbinden Award als die bedeutendste Auszeichnung für den Forschungsbereich der Alternativen zu Tierversuchen angesehen werden.

SUS

USA: Organ Simulator revolutioniert Chirurgen Training

Forscher der Universität von Buffalo/ New York entwickeln einen Organ Simulator, der das chirurgische Training revolutionieren soll. Durch die Verbindung neuartiger Materialien mit Computer gesteuerten Sensoren sollen „Pseudo-Organ“ simuliert werden, deren Gewebe ähnlich demjenigen menschlicher Organe reagiert.

Seit 1993 arbeitet der Projektleiter David Fineberg mit Spezialisten aus verschiedenen Fachbereichen sowie Pharmafirmen zusammen, um eine chirurgische Version eines Flugsimulators mit dem Namen „*The Living Anatomy Program*“ zu entwickeln. „Durch den Simulator wird gelehrt, wie sich z.B. eine Nierenruptur anfühlt oder wie ein

zerrissenes Blutgefäß in einem blutgefüllten Abdomen lokalisiert wird“, erklärt Fineberg. Obwohl Organmodelle *per se* nicht neu sind, ist Fineberg von der Überlegenheit seines Simulators überzeugt.

Fineberg hat bereits Leber- und Nierenformen auf Basis menschlicher Modelle entwickelt. In Zusammenarbeit mit dem

Werkstoff-Unternehmen Polytek soll nach Polymeren gesucht werden, die sich wie lebende Gewebe anfühlen und diese Formen füllen können. Das *Washington State University College of Veterinary Medicine* regelt zurzeit vertraglich eine Partnerschaft mit Fineberg, um ein Labor

zu errichten, in dem derartige Modelle alternativ zu Hunden für chirurgische Übungszwecke eingesetzt werden.

Die Modellorgane sollen in einem ersten Schritt als Lehrprogramme eingesetzt werden. Zusätzlich sollen über eine Vermarktung der Modelle sowie der

Technologie-Plattform Geldmittel für die Fertigstellung des ersten Prototypen beschafft werden. Fineberg verfolgt bereits Pläne zur Erstellung eines „*Liver Trainer*“ sowie eines Bauchspeicheldrüsen Modells.

SUS

USA: „Mini-Hirn“ auf Glas-Chip für Medikamententests

Das kalifornische Biotech-Unternehmen *Tensor Biosciences* hat einen Weg gefunden, Teile des lebenden Gehirngewebes wochenlang am Leben zu halten. Dieses „Mini-Hirn“ soll den Forschern ermöglichen, die Wirkung von Chemikalien auf das gesamte neuronale Netzwerk und nicht nur auf einzelne Zellen zu untersuchen. Diese Technologie könnte die Forscher in der Suche nach besseren Behandlungsmöglichkeiten für eine Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen wie Alzheimer oder Schizophrenie unterstützen.

Das „Mini-Hirn“ besteht aus einem Glas-Chip, welcher Zehntausende lebende, miteinander vernetzte Nervenzellen enthält. Die Zellen wurden Ratten oder

Mäusen entnommen und in einer Lösung künstlicher Gehirnflüssigkeit aufbewahrt. 64 Elektroden auf der Oberfläche des Chips überwachen die elektrische Aktivität des Gehirngewebes. Dadurch kann die Wirkung eines Medikaments auf das Gewebe gezeigt werden. Die Elektroden stehen in ständigem Kontakt zu den Zellen, ohne diese zu beschädigen. Dies ist besonders bei der Wiederholung von Experimenten entscheidend, da gewährleistet sein muss, dass die Ergebnisse von der selben Nervenzellgruppe stammen.

Der Neurophysiker Peter Fromherz vom Max Planck Institut für Biochemie in D-Martinsried schätzt, dass der Chip ein wichtiges Werkzeug für Medikamen-

tentests sein wird. Obwohl es gemäß seinen Erfahrungen besser wäre, wenn der Chip die Aktivität einzelner Nervenzellen aufzeigen könnte, räumt er doch ein, dass 64 Elektroden ausreichend seien, um aussagekräftige EEG-Messungen zu erhalten. *Tensor Biosciences* hat zusätzlich einen Weg gefunden, natürliche EEG-Rhythmen auf dem Chip zu produzieren. Diese Rhythmen setzten sich selbst dann fort, wenn die induzierenden Substanzen ausgewaschen wurden.

Weitere Informationen können auf den Webseiten www.tensorbio.com sowie www.newscientist.com/news/print.jsp?id=ns99992927 abgerufen werden.

SUS

USA: Vögel, Mäuse und Ratten „für immer“ nicht schutzwürdig?

Seitdem der Kongress im Mai 2002 den Einflüsterungen von Hardlinern aus Industrie und Wissenschaft erlegen ist und es definitiv abgelehnt hat, Mäuse, Ratten und Vögel dem Tierschutzgesetz zu unterstellen, haben Tierschutzorganisationen ihre Anstrengungen verdoppelt, diesen blamablen Beschluss öffentlich anzuprangern. So hat PETA (*People for the Ethical Treatment of Animals*) ein Video veröffentlicht, das von einem „undercover“-Reporter in den Laboratorien der *University of North Carolina* aufgenommen wurde. Es zeigt schockierende

Bilder von kranken und sterbenden Tieren, grausamen Tötungsmethoden und mangelnder veterinärmedizinischer Betreuung, es zeigt lebende Tiere, die zusammen mit den toten weggeworfen werden und viele andere Verstöße gegen die Richtlinien des NIH (*National Institute for Health*) und gegen die Zulassungsvorschriften der *American Association for Accreditation of Laboratory Animals Care* (AALAAC).

Entgegen aller Beteuerungen der *National Association for Biomedical Research*, beweisen die Enthüllungen von

PETA, dass die Vorschriften von NIH und AALAAC die Tiere nicht vor Missbrauch und Grausamkeit zu schützen vermögen. Niemand kann unter dem lamentablen gegenwärtigen gesetzlichen Zustand wissen, wie viele Vögel, Ratten und Mäuse unter ähnlichen oder schlimmeren Umständen leiden und sterben.

Die Vereinigten Staaten sind seit Annahme dieser Gesetzesvorlage das einzige Land in der Welt, wo es ausgesprochen verboten ist, die große Mehrheit (95 Prozent) der Versuchstiere gesetzlich zu schützen. Es ist die Hoffnung

der Tierschützer, dass sich daraus mit Hilfe der öffentlichen Meinung in absehbarer Zeit noch ein Bumerang entwickeln wird.

Die ersten Auswirkungen des Beschlusses lassen sich bereits registrieren: Die Universität von Missouri in Columbia eröffnet ein neues Rattenzuchtzentrum. Mit dieser Einrichtung sollen der Forschergemeinde laufend „maßge-

schneiderte“ Rattenmodelle zur Verfügung gestellt werden. Es sollen nicht nur die allgemein gebräuchlichen Zuchtlinien stets bezugsbereit sein, sondern auch ganz spezielle Modelle. Forscher, welche solche unüblichen Zuchtlinien generiert haben, werden gebeten, sie dem Zentrum zum Gebrauch für andere Wissenschaftler zur Verfügung zu stellen. Das Zentrum ist in der Lage, jährlich

zehn bis fünfzig Neuzüchtungen aufzunehmen.

Es besteht kein Zweifel, dass mit dem Rattenzuchtzentrum die Anzahl der Versuche mit Ratten enorm zunehmen wird. Zumal dem ja gesetzlich nichts im Wege steht, wie dies bei anderen Tierarten wie Primaten, Kaninchen, Hunden oder Katzen doch immerhin der Fall wäre.

sg

USA: Refugium für „ausgediente“ Schimpansen

Versuchs-Schimpansen, die in der Forschung nicht mehr benötigt werden, sollen nach ihrer „Pensionierung“ in einem Schutzzentrum untergebracht werden. Im Oktober 2002 hat das *National Institute for Health* (NIH) bekannt gegeben, dass es für die Unterbringung und Pflege der „ausgedienten“ Menschenaffen rund 19 Millionen Dollar aufbringen will. Das Geld wird der *Chimp Haven Inc.* ausgehändigt, einer privaten Non-Profit-Organisation, die ihrerseits für das Projekt weitere vier Millionen Dollar bereitstellt. *Chimp Haven* wurde nach einem strengen Evaluationsverfahren von Experten aus den Bereichen Verhaltenskunde und Tiermedizin damit

betraut, ein Netzwerk von Schutzzentren für Schimpansen und andere Versuchsaffen aufzubauen. Ein erstes Refugium wird auf einem Landstück, das *Chimp Haven* als Geschenk erhielt, bei Shreveport, Louisiana, erstellt. Das NIH will mit 5 Millionen Dollar auch einen Beitrag an die Baukosten leisten. Das Zentrum soll bis zum Frühling 2004 fertiggestellt sein und wird ungefähr 75 Schimpansen eine Behausung in möglichst natürlicher Umgebung bieten.

Die Tiere können weiterhin für die Forschung benutzt werden, aber nur für nicht-invasive Versuche. Die geltenden Tierschutzbestimmungen müssen strikte eingehalten werden, die Behörden wer-

den das Zentrum daher auch periodisch überprüfen.

Aller Voraussicht nach besteht bald Platzbedarf für weitere ausgediente Schimpansen. *Chimp Haven* ist berechtigt, das Refugium auszubauen oder weitere Schutzzentren zu erstellen oder mit anderen geeigneten Einrichtungen einen entsprechenden Vertrag auszuhandeln.

Die Grundlage für die Bereitstellung von Zentren für die lebenslängliche Betreuung nicht mehr benötigter Versuchsschimpansen bildet der *Chimpanzee Health Improvement, Maintenance and Protection Act* (CHIMP) vom Dezember 2000.

sg

USA: Ehemalige Versuchsaffen übersiedeln in Schutzpark

Das in Florida domizilierte *Center for Captive Chimpanzee Care* (CCCC) hat am 18. September 2002 bekannt gegeben, dass es rund 266 Schimpansen sowie 61 weitere Affen zur Betreuung aufnehmen werde. Es handelt sich dabei durchwegs um ehemalige Versuchstiere, welche in den Laboratorien der kürzlich untergegangenen *Coulston Foundation* während Jahren verwendet wurden.

Diese Nachricht bildet den Schlusspunkt eines lange dauernden Streites zwischen der *Coulston Foundation* und

Tierschützern, welche diese immer wieder mit gut dokumentierten Enthüllungen über schlechte Betreuung und fragwürdige Forschungsergebnisse anprangerten. Was *Coulston* letztlich dazu brachte zu kapitulieren, war aber nicht dieser Druck, sondern ihre katastrophale Finanzlage. Die Stiftung stand vor dem Aus, nachdem sie alle ihre Bundesmittel aufgebraucht hatte und ihre Bankschulden nicht mehr begleichen konnte. In dieser Situation sprang das CCCC in die Bresche. Das von seiner Gründerin, Dr.

Carole Noon, geleitete Schutzzentrum erklärte sich sofort bereit, die *Coulston*-Liegenschaften zu übernehmen, allerdings unter der Bedingung, dass ihm alle Tiere zu übergeben seien. Der Kaufpreis von 3,7 Millionen Dollar für den *Coulston*-Besitz war vollumfänglich von Tierschutzorganisationen aufgebracht worden.

Unter den 266 Schimpansen befinden sich auch 16 der „berühmten“ *Air Force*-Primaten (oder deren Nachkommen), welche ihren Einsatz in den Forschungs-

programmen der Raumfahrt überlebt haben. CCCC wird die Tiere in seinem vergrößerten Schutzpark in Florida unterbringen, oder – aber nur vorübergehend – in den ehemaligen Anlagen der *Coulston Foundation*.

Diese hatte in früheren Jahren einmal an die 650 Schimpansen in ihrem Besitz. Es war die weltweit größte Kolonie von gefangenen Schimpansen, denen es meist schlecht ging, denn *Coulston* wird eine lange Liste von Gesetzes-Übertretungen und Missachtung von Richtlinien zur Last gelegt. Das *US-Department for Agriculture* (USDA) hat die Stiftung wegen Verletzung des Tierschutzgesetzes wiederholt mit Geldbussen belegt. Die Verstöße betrafen

schlechte veterinärmedizinische Betreuung, unbewilligte Forschungseinsätze und durch Nachlässigkeit verursachte Todesfälle.

Im August 1999 hat die *Coulston Foundation* schließlich eingewilligt, externe Prüfer zuzulassen und zudem versprochen, sich künftig tierschutzkonform zu verhalten. Die FDA (*Food and Drug Administration*) hatte der Institution Disqualifikation angedroht, weil sie GLP-Bestimmungen (*Good Laboratory Practice*) wiederholt übergangen hatte. Im Oktober 2001 schließlich drohte die FDA an, sie werde ab Jahresende keine Forschungsstudien von *Coulston* mehr anerkennen, wenn die Mängel nicht endlich behoben würden.

Doch am meisten Überzeugungskraft besaß wohl der Schlag, den das *National Institute for Health* (NIH) der *Coulston Foundation* verabreichte. Die Behörde kündigte nämlich an, sie werde ihr keine weiteren Bundesmittel mehr zur Verfügung stellen, was der Forschungsstätte schließlich finanziell den Boden entzog. Zweidrittel des Jahresbudgets stammten nämlich von dort. Im Dezember 2001 besiegelte die *First National Bank of Alamogordo* schließlich das Ende. Sie beantragte gerichtliche Schließung, weil die *Coulston Foundation* ihre Schulden von mehr als 1,6 Millionen Dollar nicht mehr bezahlen konnte.

sg

USA: Resolution der USAHA zur Prüfung von Veterinärimpfstoffen

Grosse Sorgen macht sich das *Committee on Biologics and Biotechnology* der Vereinigten Staaten wegen der neuerdings zu beobachtenden Praxis beim Erlass neuer Prüfvorschriften für Veterinärimpfstoffe. In der heutigen Zeit könne erwartet werden, dass die Sicherheits- und Belastungsprüfungen nicht mehr wie früher im Tierversuch, sondern mit den wesentlich effektiveren *in vitro* Methoden durchgeführt würden. Das *Center for Veterinary Biologics* habe seine Verantwortung durch die Publikation der Verpflichtung zum 3R Prinzip

auch gezeigt. Die neuesten Zulassungsrichtlinien würden dagegen die Zahl der Tierversuche dramatisch ansteigen lassen und/oder nur eine Tierart durch eine andere ersetzen. Dies wäre ein klarer Widerspruch zur verkündeten Zulassungspolitik.

Die Prüfvorschriften, um die es im Einzelnen geht, können auf der Webseite www.usaha.org/resolutions/reso02/res-2202.html nachgelesen werden.

Die Resolution im Wortlaut:
„*The United States Animal Health Association urges the Deputy Adminis-*

trator of the Animal and Plant Health Inspection Service's Veterinary Services to encourage the Center for Veterinary Biologics to accelerate the implementation of the Center for Veterinary Biologics' stated policy to replace, reduce and refine the use of animals in all tests associated with safety and potency of veterinary biologics by actively reviewing and amending all current 9 Code of Federal Regulations, memorandums, and SAMs, to ensure they reflect the Center for Veterinary Biologics' policy of decreased animal usage.“

fpg

Meinungen und Kommentare

Alternatives to Animal Experimentation – Yesterday, Today and Tomorrow: Some Thoughts on Leaving ECVAM

Michael Balls

FRAME, UK-Nottingham

In April 1993, I left my position in the University of Nottingham Medical School to become the first head of ECVAM, the European Centre for the Validation of Alternative Methods, a unit of the Environment Institute, part of the European Commission (EC) Joint Research Centre (JRC), located at Ispra, among the north-west Italian lakes.

At that time, I had little idea of what Ispra would be like, no knowledge of what the JRC did, and absolutely no conception of what it would be like to be a European civil servant. I had a great deal to learn.

I left ECVAM in June 2002, a year before my official retirement date, so that my successor could lead ECVAM throughout the whole of the 6th Framework Programme, which will run from 2003-2006, and which will fund the work of the JRC, as well as the numerous international research programmes funded by the Commission.

I must leave it to others to consider the extent to which ECVAM succeeded or failed during its first ten years or so, but I have been asked to record some personal thoughts for readers of *ALTEX*, on where we came from, where we have got to, and where we should be going.

ECVAM was formally set up in 1991, as a result of a requirement in *Directive 86/609/EEC* that the Commission and the Member States of the European Community should “encourage research into the development and validation of alternative techniques which could provide the same level of information as that obtained in experiments using animals,



Michael Balls

but which involve fewer animals or which entail less painful procedures”.

When I arrived, validation was a rather ill-defined concept and very few people had any significant experience of its practical application, although some of us were learning many useful lessons as we managed the EC/Home Office validation study on alternatives to the Draize eye irritation test. The regulatory acceptance of replacement alternative methods was a far-away dream.

When I left ECVAM, much had been learned about validation in practice, and the first scientifically validated *in vitro* alternative methods for chemicals testing had been accepted into European Union legislation and were well on the way to acceptance into the OECD Test Guidelines Programme. Now that we know how the validation process works, it should, in future, be possible to speed up the transition of alternative methods from development to acceptance and application.

I am also very pleased that ECVAM has been able to play a useful role in the application of the Three Rs in the

production and testing of biologicals (Halder et al., 2002).

There have been many highlights along the way, including the ECVAM Opening Symposium, held on 18 October 1994 (Balls & Blaauboer, 1995) and the ECVAM Status Seminar, held on 4-6 June 2002 (Balls, 2002). The ECVAM workshop series is proving to be invaluable (Combes, 2002), but no other workshop has surpassed the significance of the workshop on *The Three Rs: The Way Forward* (Balls et al., 1995). Jointly organised with CAAT, workshop 11 took place in Sheringham, in the UK, in 1995, in the presence of William Russell and Rex Burch. This was the first meeting they had attended together since the publication of *The Principles of Humane Experimental Technique* in 1959 (Russell & Burch, 1959). Sadly, it was also to be the last, since Rex Burch, already very ill at the time, died a few months later.

Happily, Bill Russell was able to be present on another great occasion, the acceptance with acclamation of *The Three Rs Declaration of Bologna* (Anon, 2000) on 31 August 1999, in the Aula Magna of the University of Bologna, during the 3rd World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (Balls et al., 2000).

There were, of course, many other highly memorable, but less public, occasions and interactions. Not least among these were the meetings of the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC), wisely set up by the Commission when establishing ECVAM, and

where much of ECVAM's work was planned. In time, as the result of a suggestion by the Environment Directorate General of the Commission, endorsement of a method by the ESAC as scientifically valid and ready for consideration for regulatory use or for other purposes, became recognised as a crucial step in the acceptance of an alternative method or strategy within the EU.

Then there was ECVAM's amazing complex of academic, industrial, administrative, governmental and animal welfare contacts and collaborators, which made us focus on what would be relevant in the real world. Perhaps it is unwise to select one or two of them for a specific mention, but such progress as has been made would not have been possible without effective partnerships with COLIPA, the EDQM, ERGATT, the IIVS, RIVM and the PEI, and the University of Nottingham, and companies such as L'Oréal, Syngenta and Unilever. But, above all, there were FRAME and ZEBET.

I accepted the position at ECVAM on two conditions, both of which were agreed, namely, that Julia Fentem should be able to join me, and that I should be able to retain my positions as Chairman of the Trustees of FRAME and Editor of *ATLA*. Julia's work at ECVAM was outstanding, and served as her passport to greater things. FRAME supported me at ECVAM in many ways, and especially via the publication of ECVAM reports and ESAC statements in *ATLA*. Despite what some have thought, this was at great financial cost to FRAME, which has received very little of ECVAM's external funding.

ZEBET has been a very special partner for ECVAM, particularly in the management of the successful validation studies on *in vitro* methods for phototoxic potential and for embryotoxicity, but also for the times when Horst Spielmann and I felt together, but somewhat alone, in a rather hostile world.

That having been said, being the Head of ECVAM was very tough, and, when I took up my position in 1993, I had not realised that there would be so many stumbling blocks placed in our path, or such a lack of support from many

individuals and organisations whose active encouragement should have been guaranteed. Perhaps I should not have been so surprised, seeing the way in which human beings run their affairs. I could easily be convinced that chimpanzees or golden retrievers could do a better job of running the world.

So, what of the future?

I want to reaffirm my conviction that ECVAM has a vital role to play as the Three Rs concept is developed and applied throughout an expanding EU and beyond, but by encouraging, facilitating and collaborating, rather than seeking to control or dominate.

In particular, I hope that ECVAM:

- 1) will be given adequate staffing and financial support;
- 2) will retain both scientific and humanitarian perspectives and activities;
- 3) will continue to insist on the highest scientific standards;
- 4) will not accept dual standards for the development/validation/acceptance of animal/non-animal tests;
- 5) will not focus entirely on the new EU Chemicals Policy, despite the golden opportunity it offers for alternative methods (see Worth & Balls, 2002), but will retain activities related to medicines, biologicals and cosmetics, as well as chemicals;
- 6) will further develop its many collaborations, especially those outside the EU, with ICCVAM and the OECD;
- 7) will set reasonable targets and establish strategies for achieving them;
- 8) will stand up for what is right (e.g. the adoption and active pursuit of the zero option on the use of non-human primates), and oppose what is wrong (e.g. current policies on endocrine disruptors and the production and use of transgenic animals); and
- 9) will preserve its relative independence and maintain its momentum.

I want to wish my successor, Thomas Hartung, every success as he builds on what has been achieved at ECVAM so far, and to ensure him of my support and assistance, should he ever need

them. We have worked together on a number of occasions, and he has actively collaborated with a number of ECVAM's excellent young researchers. He has one major advantage over me – he will find it much easier to read all *ALTEX*!

I can't say that I miss being an administrator in the Commission, but I do miss the day-to-day contact with my loyal friends at ECVAM, whom I had the great privilege to lead for a while.

Living in Italy was a joy, but I am glad to be back home in an especially beautiful part of England, just a mile or two from where Rex Burch spent the last thirty years or so of his life. I now intend to devote my remaining years to FRAME, and especially to *ATLA*, *ALTEX*'s sister journal, in spreading our conviction that "humane science is a prerequisite for good science, and is best achieved in relation to laboratory animal procedures by the vigorous promotion and application of the Three Rs" (Anon, 2000).

The Three Rs should serve as a unifying concept, a challenge, and an opportunity for reaping benefits of every kind – scientific, economic and humanitarian.

References

- Anon. (2000). The Three Rs Declaration of Bologna. *ATLA* 28, 1-5.
- Balls, M., ed. (2002). Alternatives to Animal Experiments: Progress Made and Challenges Ahead. Proceedings of the ECVAM Status Seminar. *ATLA* 30, Supplement 2, in press.
- Balls, M. and Blaauboer, B., eds. (1995). The Validation of Replacement Alternative Methods. Proceedings of the ECVAM Opening Symposium. *Toxicology in Vitro* 9, 789-869.
- Balls, M., Goldberg, A. M., Fentem, J. H., et al. (1995). The Three Rs: the way forward. The report and recommendations of ECVAM workshop 11. *ATLA* 23, 838-866.
- Balls, M., van Zeller, A.-M. and Halder, M. (2000). *Progress in the Reduction, Refinement and Replacement of Animal Experimentation*. 1795 pp.

Amsterdam: Elsevier Science.
Combes, R. (2002). The ECVAM workshops: a critical assessment of their impact on the development, validation and acceptance of alternative methods. *ATLA* 30, Supplement 2, in press.
Halder, M., Hendriksen, C. F. M., Cussler, K. and Balls, M. (2002). ECVAM's contribution to the implementation of the Three Rs in the production and quality control of bio-

logicals. *ATLA* 30, 93-108.
Russell, W. M. S. and Burch, R. L. (1959). *The Principles of Humane Experimental Technique*. 238 pp. London: Methuen.
Worth, A. P. and Balls, M., eds. (2002). Alternative (non-animal) methods for chemicals testing: current status and future prospects. A report prepared by ECVAM and the ECVAM Working Group on Chemicals. *ATLA* 30, Supplement 1.

Correspondence to

Prof. Dr. Michael Balls
Fund for the replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME)
Russell & Burch House
96-98 North Sherwood Street
Nottingham NG1 4EE, UK
E-mail:
Michael.Balls@btopenworld.com

Zum Artikel von Kay Brune in *ALTEX* 19, 3, 2002

Tierversuche in der Wissenschaft: Sadistischer Unsinn oder Notwendigkeit?

Toni Lindl, Manfred Schmitt und Manfred Völkel

Wer den Nobelpreis in Medizin anstrebt, sollte sich zumindest in Tierexperimenten versuchen. Diese Erkenntnis könnte man auch aus den Ausführungen Kay Brunes in *ALTEX* 19, 3, 2002, herauslesen, in denen er eine lange Liste der Preisträger nennt, die dies belegen sollen. Offensichtlich soll die geballte nobel ausgezeichnete Wissenschaft der Beleg dafür sein, wie unabdingbar und notwendig Tierversuche sind und diese Experimente keinesfalls sadistischen Nonsens darstellen.

Bei den vielen auf der Welt durchgeführten Versuchen wird es sicherlich einen bestimmten Prozentsatz geben, der eine Hilfe für die Menschheit war und ist. So wie das sprichwörtliche blinde Huhn nach genügend langer Zeit des Pickens auch ein Korn findet, kann sich auch bei den Abermillionen von Tierexperimenten ein Erfolg einstellen. Diese Ergebnisse sollten aber nicht überbewertet werden und rechtfertigen keinesfalls die derzeit immer noch zu lasche Handhabung der rechtlichen und tatsächlichen Voraussetzungen zur Durchführung von Tierversuchen.

Seit Jahrzehnten werden alleine in Deutschland jährlich über eine Million Versuchstiere mit dem Ziel, eine neue

Therapie zu entwickeln, „verbraucht“. Wo bleiben denn die neuen kurativen Therapien für die vielen nur palliativ behandelbaren Krankheiten? Manfred Völkel und Dirk Labahn haben in der Studie „Die Belastung der Versuchstiere nach Einschätzung der Antragsteller von Versuchsgenehmigungen – Forderung von Kriterien zur ethischen Rechtsanwendung“ (in Forschung ohne Tierversuche 1996, Springer-Verlag/Wien, 1997) eine randomisierte Anzahl von Tierversuchen untersucht und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass Tierexperimentatoren, die die Tierart nicht plausibel begründen, Gefahr laufen, relevante Erkenntnisse nur aufgrund von Zufallstreffern zu gewinnen. In einer Folgestudie (Lindl et al., *ALTEX* 18, 3, 2001) hat sich diese Vermutung weitgehend bestätigt.

Die Übertragbarkeit von tierexperimentellen Erkenntnissen auf den Menschen erfüllt sich nicht so, wie tierexperimentell tätige Wissenschaftler es in ihren Anträgen und Projekten sich und den Behörden, die für die Zulassung zuständig sind, versprechen. Für den Menschen relevante medizinische Erkenntnisse resultieren aus der Erfahrungsmedizin, der Weiterentwicklung

von bestehenden Therapien und Medikamenten, aus Selbstversuchen und vor allem aber durch die klinischen Versuche an Menschen. Hierzu einige Beispiele aus dem Bereich der Selbstversuche.

So führte der deutsche Chirurg und Kardiologe, W. T. O. Forssmann (Chefarzt in Düsseldorf) 1929 im Selbstversuch erstmals einen Katheter ins Herz, um zu beweisen, dass man nicht daran stirbt, wenn man das Innere des Herzens berührt. Zusammen mit A. F. Cournand und D. W. Richards, die den von Forssmann eingeführten Herzkatheter verbesserten (C-Katheter), wurde ihnen 1956 der Nobelpreis verliehen.

Der australische Facharzt für Magen- und Darm-Erkrankungen, Barry J. Marshall, hatte in einem Selbstversuch (Süddeutsche Zeitung – Magazin Nr. 45 vom 10.11.2000) den Beweis erbracht, dass Magengeschwüre und Magenschleimhautentzündungen nicht durch Stress oder Altern entstehen, sondern durch *Helicobacter pylori* Bakterien. „Seit dem Zweiten Weltkrieg“, so Marshall, „forschte man schon auf diesem Gebiet, aber niemand hatte bisher versucht, diese Magenkrankheiten zu heilen. ... Mein Selbstversuch war

also fällig. Solche Experimente haben die Medizin immer wieder weitergebracht."

Der pensionierte französische Arzt, Pierre Bastien, meldete sich am 13. September 1981 bei der Presseagentur AFP für seine Therapie gegen Knollenblätterpilzvergiftungen an. In einem Genfer Fernsehstudio aß er vor laufender Fernsehkamera 72 Gramm selbst gesammelte Knollenblätterpilze. Als sich die Reaktionen, wie Schüttelfrost, Durchfall, Schweißausbrüche, Krämpfe in den Beinen einstellten, begann die Therapie: Ein Gramm Vitamin C, intravenös gespritzt, dazu schluckte er 400 Milligramm Nifuroxazid und 500 Milligramm Dihydrostreptomycin. 48 Stunden später war er wieder auf den Beinen. Bastien berichtete, dass er seinen Therapieversuch in die ganze Welt geschickt habe, aber ihn viele für einen Scharlatan hielten. Diejenigen allerdings, die seine Methode anwandten, retteten damit Leben. So hatte ein Arzt, dem 1984 vier Patienten an Knollenblätterpilzvergiftungen gestorben waren, im folgenden Jahr seine Methode an 15 Menschen angewandt – der Einzige der starb, lag schon im Koma, als er eingeliefert wurde. 14 überlebten.

Der britische Pharmakologe, Prof. Dr. Robert Smith, testete an sich und an seinen fünf Mitarbeitern (Zitat SZ s.o.) das Mittel Declinax gegen Bluthochdruck und kam dabei dem Phänomen des Polymorphismus auf die Spur. Sein Interesse galt der Frage, warum dem einen Patienten schon eine winzige Dosis Declinax reichte und andere wiederum die zehnfache Menge davon brauchten. Im Selbstversuch hat sich dann gezeigt, dass sein Körper die Arznei nicht „verstoffwechseln“, also nicht richtig umwandeln konnte, während seine Kollegen das Medikament in ihrer Leber abbauen konnten.

Die oben zitierte Untersuchung von T. Lindl et al. in *ALTEX* 18, 3, 2001 hat unter anderem erbracht, dass es an der Übertragbarkeit der Tierversuche auf den Menschen hapert und dass keiner der damals (1993) erfolgreich abgeschlossenen Tierversuche bisher in eine konkrete Therapie mündete (T. Lindl pers. Mitteilung).

Wer Tierversuche fordert, auf sie baut und vertraut, sollte nicht vergessen, dass unter dieser Vorgabe z.B. Titan niemals als Implantatmaterial in den menschlichen Körper eingebracht werden dürfte, weil sich bei 80 Prozent der Versuchstiere ein Sarkom einstellt. Trotz negativer Erkenntnis wurde und wird Titan beim Menschen eingesetzt und, wie wir heute wissen, mit grossem Erfolg, denn bis jetzt hat sich bei den Patienten keine Sarkombildung gezeigt. Selbst eine im Tierversuch völlig misslungene Operationsmethode hielt den Experimentator nicht auf, in der Publikation zu empfehlen, diese Operation ruhig am Menschen zu praktizieren.

Kay Brunos Ausführungen und Argumente sowie seine Zitate spiegeln den Stand der frühen siebziger Jahre wieder, aber keinesfalls den heutigen wissenschaftlichen Stand mit all seinen alternativen Möglichkeiten. Heute stellen die Tierversuche höchstens eine Forschung im Mittelmaß bzw. eine Routine dar, die mehr einem eingefahrenen Pfad bzw. dem Zufall als der echten Planung und dem wissenschaftlichen Fortschritt gehorcht.

Es wird höchste Zeit, dass endlich auch bei den Pharmakologen und Toxikologen ein Umdenkprozess stattfindet. Nicht nur Versuche, die schwere und erhebliche Belastungen der Tiere bedingen, könnten heute ebenso wie die toxikologischen Foltermethoden durch alternative Testmethoden ersetzt werden, ohne dass auch nur ein Tröpfchen an Sicherheit aufgegeben werden müsste. Wer das bezweifelt, sollte einmal hinterfragen, welche (trügerische) Sicherheit Tierversuche denn wirklich bieten.

Der erste Kunstherz-Patient ist fünf Monate nach der ersten Einsetzung gestorben, obwohl vorab in Tierversuchen die Anwendung mit „Erfolg“ erprobt wurde.

Beruhigungsmittel mit Kava-Kava als Wirkstoff mußten wegen drohender Leberschäden sofort vom Markt genommen werden. Mittlerweile werden allein in Großbritannien 57 Todesfälle mit der Anti-Raucher-Pille Zyban in Verbindung gebracht.

Bayer mußte seinen Cholesterinsenker LIPOBAY wegen Nebenwirkungsmel-

dungen über eine Muskelschwäche, die zum Tode führen kann, letztes Jahr vom Markt nehmen.

Jährlich sterben allein in Deutschland mindestens 20.000 Patienten aufgrund fehlerhafter Medikation bzw. an den Medikamenten direkt, wobei dies anscheinend nur der Teil ist, der tatsächlich bekannt wurde. Die Dunkelziffer dürfte erheblich höher sein.

Die Liste wissenschaftlicher Irrungen aufgrund von Tierversuchen ist lang. Dem Pathologen J. A. G. Fibiger gelang 1912 die erste experimentelle Krebszeugung bei Ratten und Mäusen durch Verfütterung von Küchenschaben, die durch Fadenwürmer infiziert waren. Man glaubte, er habe die Ursache von Krebs gefunden: Ein Fadenwurm war schuld! Wie wir heute wissen, stimmte das eben nicht. Für diese Arbeit erhielt er immerhin 1926 den Nobelpreis.

Die amerikanischen Forscher W. Pierpaoli und W. Regelson berichteten über ein von ihnen entdecktes Verjüngungsmittel. Sie hatten beobachtet, dass Melatonin die Lebenserwartung von Mäusen erhöht. Aus der verlängerten Lebenserwartung der Mäuse haben sie auf einen Verjüngungseffekt geschlossen. Ein wissenschaftlicher Fehlschluss, wie sich herausstellte.

Im Juni dieses Jahres warnten Wissenschaftler des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz (BgVV) vor dem Genuss von Fencheltee, weil sich in Versuchen eine Krebs erregende und Erbgut schädigende Wirkung zeigte. Der Kräuter- und Fruchteeverband (WKF) dementierte: Fencheltee werde seit Jahrhunderten getrunken, ohne dass ein belegbarer Fall einer Schädigung bekannt geworden sei. Die Meldung beruhe auf einer Studie an Mäusen und Ratten.

Tierversuche dürfen nur durchgeführt werden, wenn sie für die Gesundheit von Mensch oder Tier unerlässlich sind, so steht es jedenfalls in § 7 Abs. 2 des Tierschutzgesetzes. Die erst kürzlich durchgeführte Aufnahme des Tierschutzes in das deutsche Grundgesetz müsste eigentlich zu einer wirklichen Abwägung in Richtung Schutz der Versuchstiere führen, dass z.B. die Tierart plausibel begründet werden muss. Diesbezügliche

Initiativen von Seiten des Gesetzgebers sind bisher nicht zu bemerken, obwohl sich alle Kommentatoren darin einig sind, dass die bisherige Praxis der Tierversuche nicht einfach ohne durchgreifende Änderungen weitergeführt werden kann.

Es wäre wünschenswert gewesen, wenn der Autor eher darauf hingewiesen hätte, dass immer mehr Tierversuche durch immer mehr alternative Methoden ersetzbar werden. Tierexperimentell tätige Wissenschaftler müssen begreifen, will die medizinische Forschung in

Deutschland nicht den Anschluss verlieren, dass zukünftig nicht die Anzahl der aus Tierversuchen resultierenden Publikationen, sondern die Qualität der Ergebnisse gerade in der molekularen Medizin von ausschlaggebender Bedeutung sein wird. Es wird sich zeigen, dass zukünftig die High-Tech-Forschung, wie die Weiterentwicklung des *Tissue-Engineerings*, der Proteom- und Genom-Forschung mit all den biomedizinischen Möglichkeiten, ohne Tierversuche die Bedeutung für den Menschen demonstrieren wird. Unter diesen Aspekten ist

eine neue Generation von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern nötig, die Humanität in die medizinische Forschung und in ihre wissenschaftlichen Arbeiten und Vorlesungen einbringt.

Toni Lindl, Institut für angewandte Zellkultur, München;
E-mail: I-A-Z@t-online.de
Manfred Schmitt
und Manfred Völkel;
E-mail: manfredvoelkel@t-online.de

Markus Deutsch

Erstaunliches liest man im Artikel von Kay Brune in *ALTEX* 19, 3, 2002. Gemäss diesem Artikel würden wir ohne Tierversuche auch heute noch nur mit Aderlassen und Abführen therapieren. Diese Ansicht ist genauso fundamentalistisch und falsch wie die umgekehrte Behauptung es wäre, dass Tierversuche keinerlei Nutzen gebracht haben. Viele Fortschritte finden zweifellos auch ohne Tierversuche statt.

Weiter wird der Siegeszug von Antibiotika gegen Infektionskrankheiten als reiner Erfolg der Tierversuche dargestellt. Dies ist ebenso radikal und falsch. Bakterien können auch auf Nährböden gezüchtet und Antibiotika sodann auf ihre Wirksamkeit hin überprüft werden.

Gemäss dem Autor geben Frauen an, dass sie sich besser fühlen, wenn sie neue Kosmetika verwenden. Daraus zieht er die Schlussfolgerung, dass Frauen bereit

sind, für neue Kosmetika zu bezahlen, besser gesagt, Tiere in den Versuchen hierfür bezahlen zu lassen. Und wirft im gleichen Abschnitt auch gleich noch Kosmetika und Analgetika in den gleichen Topf bezüglich Weiterentwicklungsbedarf.

Hiermit noch nicht genug. Das gesamte Wirtschaftswachstum käme zum Erliegen ohne Tierversuche! Glücklicherweise gibt es auch Wirtschaftszweige, die ohne Tierversuche auskommen.

Zum Schluss noch eine klare Fehlinformation: Eine chirurgische Grundausbildung sei nicht möglich, ohne jeden Eingriff zuvor am Tier zu üben. Die Praxis beweist das Gegenteil. Jeder Assistenzarzt einer chirurgischen Klinik erlernt die Operationstechniken während der Operationen von einem erfahrenen Kollegen und führt die Operation schliesslich unter Aufsicht des erfahre-

nen Kollegen selbst durch. Und dies ohne Schaden für den Patienten! Mir ist kein Krankenhaus bekannt, an dem Routineeingriffe zuerst an Tieren geübt würden. Neu entwickelte Operationstechniken sind eine andere Sache, bilden aber die Ausnahme.

Dies ist klare Panikmache mit der Absicht, Kritik an Tierversuchen im Keime zu ersticken aus Angst um die eigene Gesundheit.

Meiner Ansicht nach handelt es sich hier um einen Autor, der zwar für schonende Tierversuche einsteht, der aber jeden Tierversuch für gerechtfertigt hält. Im Bereich des Tierschutzes also um einen Wolf im Schafspelz.

Dr. med. Markus Deutsch
FMH Innere Medizin
CH-8340 Hinwil

Register

Autorinnen- und Autoren- register / authors index

(1/02: 1-48; 2/02: 49-112;
3/02: 113-160; 4/02: 161-233,
S1/02: 1-88)

Apel, Wolfgang 35ff
Ast, Inga 3ff
Bäumer, Wolfgang 57ff
Behra, Renata S1/30ff
Bitz, Silke 31f, 94ff, 101ff
Bolliger, Gieri S1/10ff
Bootz, Frank S1/76ff
Brantner, Adelheid H. 51ff
Braun, Michael 57ff
Brom, Frans W. A. 78ff
Brune, Kay 130ff
Buesen, Roland S1/55ff
Burkhardt-Holm, Patricia
S1/30ff
Chakraborty, Asima 51ff
Christ, Bruno 3ff
Cussler, Klaus 39ff
Debrot, S. 87f
Della Loggia, Roberto 51ff
Deutsch, Markus 229
Eberl, Heidrun 21ff
Eggen, Rik I. L. S1/30ff
Einspanier, Almuth S1/64ff
Escher, Beate I. S1/30ff
Falkner, Erwin 21ff
Farnleitner, Andreas H.
S1/49ff
Fehrenberg, Claudia, 9ff
Fennrich, Stefan 43ff
Filipič, Bratko 15ff
Finking, Gerald 123ff
Fischer, Matthias S1/73ff
Flecknell, Paul 73ff
Forschner, Maximilian 206ff
Frick, Wolfram 21ff
Fuhrmann, Kerstin S1/64ff
Genschow, Elke S1/55ff
Goldberg, Alan M. 137ff
Goll, Susi 156f
Groneberg, David A. 9ff
Grosse, Heinrich W. 195ff

Grosse-Siestrup, Christian 9ff
Gruber, Franz P. 1, 37f, 100f,
101ff, 113, 153, 161
Halder, Marlies 145ff, 211ff
Harrer, Friedrich S1/5ff
Hartzsch, Katja S1/73ff
Hendriksen, C. F. M. 39ff
Herzig, Alois S1/49ff
Heydeck, Dagmar 3ff
Husen, Bettina S1/64ff
Jurdzinski, Angelika S1/64ff
Kapeller, Barbara 21ff
Kietzmann, Manfred 57ff
Kirschner, Alexander K. T.
S1/49ff
Koren, Srečko 15ff
Kreja, Ludwika 123ff
Lieder, Kai S1/64ff
Lindl, Toni 227ff
Losert, Udo M. 21ff
Lüderitz-Püchel, Ursel S1/73ff
Lüke, Wolfgang S1/64ff
Macfelda, Karin 21ff
Mach, Robert L. S1/49ff
Marten, Alexandra S1/64ff
Mertens, Albert 57ff
Mertens, Claudia 93f
Miethe, Gundel 115ff
Mittelstraß, Jürgen 203ff
Montag, Thomas S1/73ff
Mothes, Eckhard 3ff
Nagel, Roland S1/38ff
Petri, Harald S1/64ff
Philipp, Marcel O. 21ff
Pittner, Fritz S1/49ff
Pluta, H. J. 28f
Pohl, Ingeborg S1/55ff
Polligger, Jutta 51ff
Quehenberger, Franz 51ff
Rocke, Tonie E. S1/49ff
Rosengarten, Renate S1/49ff
Ruhdel, Irmela 29, 30f, 94ff
Rusche, Brigitte 35ff
Sadri, Fereydoon 110f
Sauer, Ursula 106f, S1/26ff
Scheiwiller, Susanne 41f,
101ff
Schenkel, Norma 99f
Schmidt-Jortzig, Edzard 192ff
Schmitt, Manfred 227ff
Schwarzmeier, Josef 15ff

Schweigert, Nina S1/30ff
Seiler, Andrea S1/55ff
Shehata, Medhat 15ff
Sieber, Isabella S1/76ff
Sladoljev, Srečko 15ff
Sosa, Silvio 51ff
Spielmann, Horst 49, 69ff,
S1/20ff, S1/55ff
Sponer, Gisbert 115ff
Spreitzer, Ingo S1/73ff
Teutsch, Gotthard M. 107ff,
163ff
Toth, Sandor 15ff
Van Zutphen, Bert F. M. 140ff
Visan, Anke S1/55ff
Völkel, Manfred 227ff
Von Baeyer, Hans 9ff
Wendel, Albrecht 64ff
Zechmeister, Thomas C.
S1/49ff

Sachregister/ subject index

(1/02: 1-48; 2/02: 49-112;
3/02: 113-160; 4/02: 161-233;
S1/02: 1-88)

3R-Methoden 38, 39, 69ff,
73ff, 115ff, 123ff, 130ff, S1-
49ff
4WC Fourth World Congress
83ff
86/609/EWG S1-13
Abwasserabgabenverordnung
(D) 152
acute fish test S1-38ff
albumin S1-73ff
alternative methods 65ff
ALTEX-Preis 2001 152
altweb 137ff
Alzheimer 101ff
anatomical investigation 135
Animal Ethics 168ff
animal ethics committees 142f
animal research and welfare
37f

animal welfare 69ff, 130ff,
137ff
anomale Toxizität 118
anthrax toxin 41
anti-inflammatory 51ff
atherosclerosis 123ff
assessment of pain 76f
Betäubungspflicht 188f
bioassays 115ff
Bioethik 78ff, 175
biologicals 115ff
Biowissenschaften 130ff, 196
BMBF, Bundesministerium für
Bildung und Forschung (D)
181
BMVEL Bundesministerium
für Verbraucherschutz,
Ernährung und Landwirtschaft
(D) 31f
botulinum neurotoxin S1-49ff
bovine ocular fluid 15ff
brain science 101ff
Bundesnaturschutzgesetz (D)
179
Bundesregierung (D) 90, 106
Bürgerethik 205
BVET Bundesamt für
Veterinärwesen (CH) 99f, 151f
CAAT Center for Alternatives
to Animal Testing 137ff
Caenorhabditis elegans 104
Callithrix jacchus S1-64ff
CATE-EM Computer
Aided Topographical
Electroencephalometry 104
cellular test systems 15ff, S1-
30ff
chair of alternative methods
64ff, 69ff
Charles River 150f
Chemikalienpolitik (EU) S1-
20ff, S1-26ff
chicken embryonic fibroblasts
17
Choriogonadotropin 116
Christliche Ethik 196
Christliches Menschenbild 196
CJD Creutzfeld-Jakob-
Krankheit 102f
clostridial neurotoxins 40
COLD chronic obstructive lung

- disease 43ff
comet assay 123ff
contractarianism 78ff
corneal epithelium 155
coronary smooth muscle cells 123ff
croton oil test 51ff
CWD chronic wasting disease 102
D3 cells S1-55ff
danio rerio S1-38ff
DarT Danio rerio Test S1-38ff
Democritus 131
deontological approach 78ff
Digitalisglycosid 116
distress in animals 76f
Doerenkamp-Zbinden-Foundation 64ff, 86, 100f, 130ff
DTB Deutscher Tierschutzbund 56
ECG Elektrokardiogramm 3ff, S1-87
ecotoxicological assessment S1-30ff
ECVAM European Centre for the Validation of Alternative Methods 40, 145ff, 211ff
EDQM European directorate for the quality of medicines 40 education and training 69ff, 143
Egon-Naef-Preis 87f
Ehrfurcht vor dem Leben 94ff
Eidgenössische Ethikkommission 175f
EKTV, Eidgenössische Kommission für Tierversuche 175f
embryo test S1-38ff
embryonale Stammzellen 104, 193, S1-55ff
Embryotoxizität 145ff, S1-55ff
Endotoxin 43ff
enrichment 38
EPO Erythropoetin 40, 116
Erna-Graff-Stiftung 42, 154f
ESAC ECVAM Scientific Advisory Committee 145ff
ESF European Science Foundation 142
EST embryonic stem cell test 145ff, S1-55ff
Ethik der Tierversuche 183
Ethik im Recht 182
Ethik und Wirklichkeit S1-7
Ethische Masse 203f
Ethologie 185
Ethos, wissenschaftliches 204
Europäisches Arzneibuch 144
Evangelische Akademie Bad Boll 94ff
Experimentelle Medizin 193
FACS-Analyse 59
FCS Fötale Kälberserum 15ff
FELASA 37f
Feldhamster, *Cricetus cricetus* 164
Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis 34
fetal calf serum 15ff
Fischei-Test 28f, 152
Fischerei 167
Fischtest 28f
Fleischessen 166
Forschung und Wissenschaft 203
Gänsestopfleber 165
GCCP good cell culture practice 21ff
Genforschung 193
Gentechnik 203f
Gesundheits- und Verbraucherschutz 86
Glukagon 116
GMP good manufacturing practice 39, 115ff
granulosa cells S1-64ff
Grundlagenforschung 29, 42
GSP good scientific practice 21ff
Güterabwägung 38
Haller, Albrecht von 131
Harvey, William 131
heart beat S1-38ff
hemoperfusion 3ff, S1-87
HET-CAM assay 51ff
Hippokrates 131
Hirnforschung 35ff, 101ff, 182
HIST histamine sensitisation test 39
history of medicine 130ff
HSUS Human Society of the United States 34
human – animal conflict 93f
human bone marrow fibroblasts 17
human cells 123ff
human health vs. animal protection 133f
human whole blood assay 43ff, S1-73ff
Humane Education Award 2002 151
humane science 65ff
Humanität 176
Hund als zweite Spezies 153
hydrogen peroxide 124ff
IABs International Association for Biologicals 39ff
IGBCE Industriegewerkschaft Bergbau, Chemie, Energie 90, 106
immortalisation S1-64ff
immunostick ELISA S1-49ff
Impfstoffprüfung 144
in vitro 3T3 NRU
phototoxicity 91
inflammation 57ff
international harmonisation 71
InterNICHE International Network for Humane Education 33, 151
intracellular flow cytometry S1-55ff
IPT In Vitro Pyrogen Test 43ff, 150f, S1-73ff
irritation 57ff
ISAZ International Society for Anthrozoology 93f
isolated heart 3ff, S1-87
isolated perfused organs 9ff, 57ff, 110
Israelische Tierversuchslabors 90
IWC, Internationale Walfangkommission 164
Jagd 167, 186
Jürgen Dahl, Nachruf 107ff
Knigge, Adolph Freiherr von 164
Kosmetika 30f, 56, 151f
LAL Limulus Amöbozyten Lysat Test 43ff
Landestierärztekammer Hessen 45
Leben mit Tieren 166
Leonardo da Vinci 131, 135
Lypressin 116
Mainzer Vorsymposium 64ff, 100f, 130ff
Marmoset S1-64ff
Maus/Ratte Antikörper Produktionstest S1-76ff
Medizinethik 196
Medizinwissenschaften 196
MEGAT Mitteleuropäische Gesellschaft für Alternativen zu Tierversuchen 92, S1-1ff
memorial services 137ff
Mensch-Tier-Beziehung 41f, 166
Mitgeschöpf 177, 185
MM micromass test 146ff
monographs 115ff
mouse bioassay 40, S1-49ff
MTT assay 59
multiplex-network 33
Naturethik 167
Naturschutz 42
Nerv getroffen 35ff
new world monkeys S1-64ff
Newcastle Disease 40
NIH National Institute of Health 149f
Nobel prizes 132f
Nutztierhaltung 42, 185f
Nutzung von Tieren 166
ODTS organic dust toxic syndrom 43ff
OECD Organisation for Economic Cooperation and Development 85, 91, 153
Öko-Ethik 178f
organ harvesting 9ff
oxidative DNA damage 123ff
pain and distress 38
Paul-Ehrlich-Institut 39, 121
PCR polymerase chain reaction 39, S1-49ff, S1-76ff
Pelztiere 186
Pflanzenschutzmittel 153
pharmacopoeia 115ff

- Phototoxizitätstest 91
pig 9ff
pigmentation S1-38ff
polyvalent pneumococcal vaccine 40f
preservation 9ff
 Primaten 38, 89
 Prionen 102
professorship 65ff, 86
 Prostaglandin 59ff
 Pyrogene 43ff, 150, S1-73ff
 Pythagoras 169f
QSAR quantitative structure-activity relationship S1-38ff
QT prolongation 3ff, S1-87
 Qualitätskontrolle 115ff
rabbit pyrogen test S1-73ff
recombinant hepatitis B vaccine 40
reconstituted human epidermis 155
reduction 38, 69ff, 73ff
refinement 38, 73ff, 137ff
regulatory acceptance 67
relational database 21ff
repair kinetics 126ff
replacement 38, 69ff, 73ff, S1-38ff
 Reproduktionsmedizin 203f
research 65ff
risk management 71
 RIVM Rijksinstituut voor Volksgezondheid & Milieu 39ff
- Roentgen, Wilhelm Konrad 134
 Rotes Haus 89
 Russell & Burch Award 34
safety tests 115ff
 Schlachtung 187ff
 Schmerzen und Leiden 99f
science and society 78ff, 137ff, 140ff
scrapie 102
 Seele, Pflanze 172ff, 174
 Seele, Tier 172ff
serum replacement 15ff
skin absorption 91
skin corrosion 91
SkinEthik Laboratories 155
slaughterhouse 9ff, 15ff
 Soziologie und Ethik der Lebewesen 177
 SSC Scientific Steering Committee 89
 Stammzellforschung 206
 Stierkampf 164
surface water S1-30ff
TacMan S1-76ff
 teratogenic S1-38ff
 Testament, Altes 177f
tetanus toxoid vaccines 40f
 Tetracosactid 116
theka cells S1-64ff
 Theologische Ethik 176ff
 Therapie mit Tieren 167
 Tier als Mitgeschöpf 177
 Tierethik 170ff
- Tierhaltung 185f
 Tierrechtsbewegung 167
 Tierschutz im Grundgesetz (D) 41, 45, 86f, 105, 164
 Tierschutz und Ethik 167f
 Tierschutzgesetz (CH) 180
 Tierschutzgesetz Revision (CH) 63
 Tierschutzunterricht 154f
 Tiertötung 94ff, 186ff
 Tierversuche 100f, 180ff
 Tierversuche in der Gentherapie 180f
 Tierversuche und Tierschutz 181f
 Tierversuchsrecht 184f
 Tierversuchsrecht der EU S1-10ff
 Tierversuchstatistik 2001 (CH) 151f
 TIZ-BIFO Tierschutz-Informationszentrum für die Biomedizinische Wissenschaft 89
 TME Transmissible Mink Encephalopathy 102
toxic ignorance 137ff
 Traberkrankheit 102
transgenic animals 41f, 141
transplantation 9ff
 TVT Tierärztliche Vereinigung für Tierschutz 27
 Urofollitropin 116
- USDA US-Dept. of Agriculture 149f
utilitarianism 78ff
vaccines and hormones 39ff
validation 67
 VCI Verband der Chemischen Industrie (D) 90, 106
 Vegetarismus 186ff
 Verhaltenskodex 205
 VERO Vervet Monkey Kidney 17f
 Versuchstierzahlen 2000 29
 Virchow, Rudolf 133
WEC whole embryo culture test 146ff
White Paper of the EU 71f, 90, 106, S1-20ff
 WHO World Health Organization 40
 WISH Wistar Institute Human Amniotic Cells 18f
 Wissenschaft und Ethik S1-5ff, 204
 Würde des Menschen 193f, 207f
 Würde des Tieres 41, 153f, 174ff
 Würdeanspruch 193
 ZEBET Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen 153, S1-20ff, *zebrafish* S1-38ff